FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS
UNIVERSITÉ PARIS VII

220

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

MERABET Schahrazade

née le 3 Mai 1949 à MEKNES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1975

Etude de l'Allergie Alimentaire par la Technique du R.A.S.T. (Radio Allergo Sorbent Test)

Président : Monsieur le Professeur E. Fournier, Doyen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548103_0021

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS
UNIVERSITÉ PARIS VII

nnée 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

MERABET Schahrazade

née le 3 Mai 1949 à MEKNES (Maroc)

sentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1975

Etude de l'Allergie Alimentaire par la Technique du R.A.S.T. (Radio Allergo Sorbent Test)

sident : Monsieur le Professeur E. Fournier, Doyen.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

---

uens Honoraires : Professeur J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Douen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

rmatologie

DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
CIVATTE	Prof. Agrégé
PUISSANT	Prof. Agrégé
BELAICH	Prof. Agrégé

umatologie

DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologieue
RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
KAHN	Prof. Agrégé
DRYLL	Prof. Agrégé

stro-Entérologie

J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
P. FERRIER	Prof. Agrégé
C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

docrinologie

CANIVET	Professeur
CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMACHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. Clin. Thérapeut.
J.M. SEGPESTA	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PEPROTIN	Prof. de Pathologie
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTAL	Professeur

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé
D. PEPIN	Prof. sans chaire

Psychiatrie Adulte

M. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

E. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie - Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELIN	Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOU	Prof. de Clinique Oto-Rhino-Laryngo.
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Leg. et Toxicolog
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur
J. ROUJEAU	Professeur
M. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
F. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET	Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. Physique Mé
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

neumo-Phtisiologie

. ISRAEL Prof. Agrégé

istologie

. LAVERAN Prof. sans chaire
. MAILLET Prof. Agrégé
. BOUTON Chargé de cours

Biochimie

M. ROUBRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de cours

Anatomie

J.P. JAUSSAU Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de cours

EDECINS CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - OUINAUD Claude - DESPREZ-CUREL Jean-Paul - DUBOST Claude - ERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-rançois - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - ICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges

IRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - ERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CRAIGNEAU Hélène - HALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - ESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELTACHAR Edouard - ERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL - RUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE ucien - DOGEAY R.-LIPESKING Marcel - MARTIN-DUPPAY Daniel - MARTINETTI ne MAY Véré - M.M. MAZZA - R. MIKOL François - NEHLIL Jacques - ARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P.- PIRET Jean-Marie - LANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - ne RENIE Odile - M.M. RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - UCHESTOW VERGNON M.- VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève -

A Monsieur le Professeur E. FOURNIER, Doyen

qui nous fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Avec toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Georges HALPERN

qui a inspiré et guidé ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

A mes Maîtres et professeurs

de la Faculté de Médecine de Paris

pour leur précieux enseignement.

A mes

parents

A mes

amis.

ETUDE de L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

PAR LA TECHNIQUE du R.A.S.T.

(Radio Allergo Sorbent Test)

INTRODUCTION

Le rôle allergénique de certains aliments a été l'objet de nombreuses études et controverses, depuis fort longtemps.

Les troubles provoqués par des "allergènes alimentaires" constituent ce que l'on appelle l'allergie alimentaire. Ces troubles peuvent se traduire au niveau de multiples impacts (appareil digestif, respiratoire, peau ...)

Ces manifestations allergiques peuvent se révéler dès les premières années de la vie. Et de toutes les maladies allergiques, l'eczéma atopique du nourrisson est celui qui engage le plus son pronostic puisqu'il pourra être suivi d'allergie respiratoire. C'est dire l'importance de réaliser un diagnostic et une prophylaxie efficace des maladies allergiques, dès la naissance, ou presque.

L'objet de ce travail est de tenter d'établir un diagnostic précis d'une affection allergique alimentaire, d'origine réaginique : on pourrait alors envisager une thérapeutique efficace.

Depuis la mise au point de la technique dite R.A.S.T. (radio allergo sorbent test) de nombreuses études ont porté sur le diagnostic de l'allergie alimentaire. Les plus importantes sont celles de l'équipe de l'Université de Californie du Sud qui, à 30 ans de distance, venaient en grande partie confirmer l'impression clinique de Jérôme GLASER.
La pratique de régimes "positifs" très précis a permis d'obtenir la disparition de certains eczémas en quelques jours, chez des enfants dont les traitements semblaient

alterner les études expressionistes picturales (rouge de l'éosine, violet de gentiane, vert de methyle ou encore mélange de Millian) l'intoxication aïgue puis chronique par les corticostéroïdes, par diverses voies, ou encore le martyre savamment organisé des injections intra-dermiques, puis sous-cutanées des mélanges aux compositions inconnues ou mal déterminées !

C'est ainsi que nous nous sommes trouvés devant des cas cliniques qui sont venus consulter, et c'est par esprit de système, et également du fait d'études antérieures dues à d'autres équipes que nous avons pensé que dans ces cas cliniques, détaillés ultérieurement, il pouvait y avoir une responsabilité du conflit entre des anticorps de type IgE et des Antigènes réputés alimentaires.

Les moyens d'étude de cette allergie alimentaire sont représenté par :

- la clinique (très souvent négligée)
- le dosage des IgE circulantes
- le R.A.S.T.

H I S T O R I Q U E

(11) De tous temps l'homme s'est préoccupé de son alimentation. Dès l'Antiquité on relève que tous les aliments ne sont pas également "tolérés" et l'on rapporte de nombreux exemples de réactions dues à l'absorption de certains aliments.

Des lois bibliques déclaraient certains aliments impropres à la consommation. L'Ancien Testament mettait en évidence les efforts diététiques entrepris par les Hébreux pour prévenir les maladies. Ainsi les poissons sans écailles, les reptiles, les oiseaux de proie étaient interdits.

Hippocrate a été le premier, à notre connaissance, à avoir mis en évidence l'hypersensibilité alimentaire en observant les troubles gastriques et l'urticaire causés chez l'homme par l'absorption du lait.

Il est intéressant de noter également que le plus grand médecin après Hippocrate, Galien, décrit un cas d'allergie au lait de chèvre.

Le Talmud babylonien prescrivait le traitement de la sensibilité intestinale aux oeufs par une préparation au blanc d'oeuf.

Temps de superstition et d'ignorance, le Moyen Age fut marqué par une maladie caractéristique de l'époque, véritable fléau épidémique, causée par la croissance du champignon "claviceps purpurea" sur le pain : il s'agissait de l'ergotisme. Entre 944 et 1129 plus de six épidémies étaient enregistrées et décrites comme étant dûes à la contamination des aliments par ce champignon.

Cependant, l'approche scientifique de l'association aliment-maladie ne fut réalisée qu'au 17e siècle par Thomas WILLIS d'abord qui en 1679 faisait une publication sur l'asthme dans laquelle il notait que le vin était un des nombreux facteurs pouvant précipiter une attaque d'asthme. En 1859 SALTER publiait une étude détaillée dans laquelle il relevait l'importance des inhalations et des substances absorbées par l'estomac et l'intestin dans la provocation et la précipitation des attaques d'asthme. Il suggérait d'éviter dans ce cas les fromages, spécialement les vieux fromages et les fromages fermentés, les aliments en conserve, les noix, les fortes liqueurs de malt, toutes substances pouvant, disait-il, provoquer une aggravation de l'asthme.

Il est donc remarquable que les régimes d'exclusion aient été pratiqués dès cette époque sans que l'on ait découvert de façon décisive le rapport aliment-sensibilisation.

SALTER décrivait encore le cas d'un jeune enfant dont l'asthme avait été déclenché par une ingestion de lait. Ainsi la relation particulière asthme-aliment était désormais établie.

En 1688, Samuel GEE publiait son examen du premier cas de maladie coeliaque dans les "Rapports de l'Hôpital Saint-Barthelemey". Il y décrivait minutieusement le long cours de la maladie : abdomen distendu, maigreur des membres, selles à l'aspect pâle, mal moulées, pâteuses avec une apparence de porridge. Mais les mécanismes immunologiques de ce désordre n'ont pas été complètement élucidés à ce jour.

Durant des siècles, donc, les observations ne relevaient que les aspects cliniquement visualisables. Le tournant historique de l'étude de la sensibilisation se situe au XXe siècle, au cours duquel les découvertes vont mettre en évidence l'existence d'agents responsables de tous les symptômes inventoriés.

Les travaux de JENNER vont permettre de constater que l'infection peut provoquer dans un corps des modifications telles qu'un contact ultérieur de l'agent d'infection avec les tissus produit une réaction locale plus rapide que celui qui avait suscité le premier contact.

L'observation de JENNER sur la "disposition à l'inflammation épidermique soudaine" sera en quelque sorte redécouverte par KOCH dans le phénomène d'hypersensibilité de la peau au bacille tuberculeux. Il cherchait un remède par la vaccination, l'immunisation en dernier ressort.

En 1902, RICHET et PORTIER, en FRANCE, cherchaient de leur côté à produire un sérum antitoxique par des injections d'extraits d'actinies mais un état particulier qui jusque là n'avait pas été identifié, autre que l'immunité, se produisit. Ils désignèrent ce phénomène sous le nom d'anaphylaxie, ce qui signifie "contraire de protection".

42) Ainsi toutes ces recherches sur l'immunisation aboutissaient à d'autres réactions que VON PIRQUET va regrouper sous le vocable "d'allergie" et qu'il définira ainsi en 1906 : "un sujet est en état d'allergie à une substance lorsqu'il réagit à la suite de l'introduction nouvelle de

cette même substance autrement que lors de la première pénétration de cette substance".

(11) En 1909, SMITH décrivait une allergie au sarrasin comportant des symptômes gastro-intestinaux et SCHLOSS rapporta en 1912 le cas d'un enfant présentant de l'asthme à la suite de l'absorption de blanc d'oeuf, d'amandes et de flocons d'avoine. Ce dernier fut capable de le démontrer au moyen de tests cutanés, par des scarifications positives chez ce patient, mais fut incapable de trouver des anticorps sériques.

Avec des tests cutanés négatifs chez un jeune malade de 8 ans, ALEXANDER suggéra que la sensibilité pouvait être localisée à la muqueuse bronchique seule. Le diagnostic fut fait par une préparation diététique excluant systématiquement chacun des aliments consommés habituellement jusqu'au moment où l'aliment responsable fut détecté.

33 a) En France, WIDAL et ses collaborateurs faisaient des constatations similaires en 1914 et rattachaient l'asthme et l'urticaire à une sensibilisation.

34) En 1915, RAMIREZ observait une crise d'asthme chez un sujet traversant en fiacre Central Park qui venait de recevoir une transfusion de sang prélevé sur un asthmatique sensible au poil de cheval.

PRAUSNITZ s'injectait, en 1921, une faible quantité de sérum provenant de son collaborateur KUSTNER fortement allergique au poisson. Le lendemain, au même endroit, il

injectait de l'extrait de poisson. Le "patient" répondait 24 heures plus tard par une réaction cutanée éruthémato-oedémateuse. Cette réaction, désignée par la suite sous le nom de réaction de PRAUSNITZ-KUSTNER, démontrait l'existence de substances sensibilisantes circulantes, les anticorps allergiques, qui peu de temps après en 1925 seront dénommés réagines par COCA et GROVE parce qu'elles comportaient des caractéristiques particulières ne pouvant être
(34) mises en évidence par les réactions immunologiques classiques de précipitation et de déviation du complément.

(11) En 1932, COKE reconnaissait que les individus pouvaient être sensibilisés par ingestion de blé ou de produit de blé durant l'enfance ou par inhalation de foin plus tardivement ce qui ouvrait la voie à la catégorie des allergies contractées dans le cadre professionnel.

(41) En 1939, TISELIUS démontre que le lapin hyperimmunisé produit des anticorps, protéines complexes, gamma globulines appelées immunoglobulines.

C'est en 1953 que GRABAR et WILLIAMS mettaient en évidence la technique d'immuno-électrophorèse qui a permis d'identifier 3 classes d'immunoglobulines : IgD, IgA, IgM.

(19) En 1962, HEREMANS VAERMAN et FIREMAN identifient les réagines aux IgA.

(39) En 1963, STANWORTH étudie les propriétés physico-chimiques des réagines et établit leur zone de migration électrophorétique dans la zone des bétaglobulines.

(31) En 1964, LOVELESS montre qu'il existe en l'absence d'IgA une activité réaginique dans le sérum d'un allergique au "ragweed".

(8) En 1965, les IgD sont identifiées par ROWE et FAHFY et en 1966-1967 K. et T. ISHIZAKA montrent que la fraction riche en réagine d'un sérum hypersensibilisé à l'ambrosia persiste après précipitation d'IgA par un anti-sérum de lapin. Ils affirment qu'il s'agit d'une classe nouvelle d'immunoglobuline différente des autres classes, par les propriétés antigéniques de leur chaîne lourde et baptisée IgE.

(5) La confirmation est apportée à cette même époque par JOHANSSON et BENNICH à UPPSALA grâce à la découverte d'une protéine myélomateuse de caractères antigèniques particuliers qu'ils dénommèrent IgND et qui se révèlera être identique à l'IgE d'après STANWORTH : il bloqua la réaction de PRAUSNITZ-KUSTNER en injectant, avant et en même temps que le sérum allergisant, la protéine IgND du myélome.

Un 2e cas de myélome à IgE fut détecté en 1968 dans le NEW-HAMPSHIRE aux Etats-Unis. Par la suite ISHIZAKA, BENNICH, JOHANSSON, ROWE, STANWORTH et TERRY démontrent que cette protéine est bel et bien porteuse de l'activité réaginique.

(24) La relation anticorps-réaginique-IgE étant déterminée par
(25) des techniques d'absorption, la corrélation IgE-activité réaginique est prouvée par fractionnement du sérum de sujet ragweed sensible, ce qui ouvre la voie aux tentatives de caractérisation immunochimique, puis de dosage in vitro de ces immunoglobulines.

A L L E R G I E R E A G I N I Q U E

I - DEFINITION DE L'ALLERGIE REAGINIQUE (8) (11)

Comme nous venons de le voir précédemment, c'est à la suite de la découverte expérimentale de l'anaphylaxie par PICHET et PORTIER que VON PIRQUET a introduit le terme d'allergie pour désigner des manifestations analogues observées chez l'homme.

L'allergie est au sens étymologique l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, y réagit de façon anormale, autrement dit exagérée, quand cette substance est ré-introduite dans son organisme. Il est évident qu'une telle définition a une portée trop large, et il convient de lui rendre dans chaque cas sa propre spécificité. C'est ce que nous nous proposons de faire à propos de l'allergie atopique alimentaire.

(8) L'atopie* a été définie en 1923 par COCA et COOKE qui ont employé ce terme pour désigner un groupe de maladies ayant des caractères communs, essentiellement la capacité de développer une sensibilisation rapide à des allergènes spécifiques après un contact occasionnel, et dans lesquelles on retrouve la participation de l'hérédité. A ce

* Au sens étymologique "atopia" signifie singularité, étrangeté.

terme, il faut substituer celui d'allergie humorale car ce sont les cas désignés par COCA sous le vocable d'atopie qui répondent à l'allergie humorale. Asthmes "exogènes", coryza spasmodiques, urticaire, oedème de Quincke, certains types d'eczemas, les pollinoses, "fièvres des foins", font partie de ce groupe.

(11) Allergie alimentaire et hypersensibilité alimentaire sont des termes qui devraient être réservés à des situations dans lesquelles des symptômes allergiques atopiques typiques sont induits par l'ingestion d'aliments. Ils peuvent également désigner des situations dans lesquelles les symptômes sont dûs à des aliments et où il u a des réactions immunologiques démontrables du type de celles qui sont censées être étiologiques dans d'autres formes d'allergie.

Selon les auteurs américains, la sensibilité alimentaire englobe aussi bien les allergies alimentaires classiques définies ci-dessus que certains états comportant une réaction reproductible exagérée ou anormale à l'ingestion d'une nourriture spécifique ; le terme de sensibilité est alors préféré lorsqu'un mécanisme immunologique joue un rôle important. Cependant, il reste à établir clairement la pathogénie immunologique.

(11) A/ Allergie alimentaire et intolérance alimentaire

Très souvent, le terme de sensibilité recouvre celui d'intolérance, terme qui devrait être employé plus justement quand l'étiologie immunologique est improbable.

Par exemple, si une origine non immunologique de la maladie coeliaque était établie, la dénomination d'intolérance serait préférable. A présent, intolérance et/ou sensibilité sont également acceptables car le mécanisme de base est douteux.

Autre exemple : l'intolérance au lait est un terme satisfaisant pour désigner des symptômes dûs à une déficience primaire en lactase intestinale alors que l'utilisation du terme "sensibilité au lait" pourrait être trompeuse puisqu'elle peut signifier pour certains lecteurs "allergie".

La sensibilité à la protéine du lait avec déficience en lactase secondaire existe également. Dans ce dernier cas, le diagnostic est fait par suppression sélective des protéines antigéniques du lait, ce qui aboutit à une amélioration des symptômes et de l'activité lactase intestinale. La réapparition du tableau clinique suit généralement la réintroduction des protéines du lait dans le régime.

Il est clair que les deux affections sont parfois confondues et peuvent avoir une symptomatologie commune.

(11) B/ Allergie alimentaire associée à une intolérance.

Ces cas, beaucoup moins documentés, ne seront établis avec netteté que lorsque des tests de laboratoire plus discriminants seront disponibles.

Il est évident aussi que toutes les réactions aux aliments chez les enfants allergiques ne sont pas nécessairement liées à l'allergie bien que la sensibilité alimentaire soit fréquemment rencontrée chez l'enfant allergique.

Par exemple, l'allergie peut coexister avec une fibrose kystique dans ce cas les selles mal moulées sont beaucoup plus probablement liées à la fibrose qu'à l'allergie.

(11) C/ Allergie alimentaire et déficit enzymatique.

L'allergie peut aussi coexister avec une galactosémie, une alactasie ou d'autres désordres de la fonction enzymatique. Il est probable que des désordres non immunologiques "mis sur le compte" de l'allergie, actuellement, seront identifiés comme étant liés à des symptômes ou à des syndromes spécifiques.

(11) D/ Allergie ou intolérance ?

Les enzymes normales dans le tractus gastro-intestinal peuvent aussi créer de nouveaux antigènes à partir des protéines alimentaires. Par conséquent, on peut avoir affaire à un groupe extrêmement complexe d'allergies alimentaires comme on peut avoir à considérer de nombreuses aberrations enzymatiques si l'on étudie le spectre des

sensibilités alimentaires et des intolérances rencontrées cliniquement.

Quand on considère le seuil variable de réponse des patients aux stimuli nocifs, les troubles multiples et variables engendrés chez les patients par les substances inhalées ou tout autre allergène, les habitudes alimentaires variées ... il n'est pas surprenant que la classification et l'identification précises des sensibilités alimentaires et des intolérances s'avèrent difficiles.

II - LES ELEMENTS DE L'ALLERGIE REAGINIQUE.

A/ Les allergènes ou antigènes, leur origine.

Certaines protéines suscitent chez l'individu allergique la formation d'anticorps (réagines) et sa sensibilisation. Ces protéines sont appelées allergènes. Il existe également des substances telles que les cristalloïdes, les oléagineux qui en se combinant à des protéines de l'organisme provoquent et réagissent spécifiquement avec les anticorps ainsi formés. Ces substances sont appelées haptènes.

L'origine des allergènes est variée :

a) alimentaire : trophallergènes apportés par les aliments, donc apportés par voie buccale et modifiés au cours de la digestion (lait, oeuf, fruits ...)

b) médicamenteuse : chimique, et dans ce cas les allergènes sont parfois apportés par voie parentérale. Chez le sujet atopique, ce mode d'administration est utilisé pour faire apparaître des anticorps différents des réagines : les anticorps bloquants.

c) par l'environnement : apportés par l'atmosphère, donc inhalés, les pneumallergènes (poussière de maison, pollen ....).

B/ Les anticorps réaginiaues.

La production des réagines envers les protéines alimentaires et leur relation avec des symptômes atopiques a été reconnue depuis un certain temps. Des études cliniques et immunochimiques ont été réalisées pour déterminer la nature de l'allergène alimentaire particulier responsable de la stimulation d'anticorps sensibilisant.

Chez le sujet allergique, la réponse à la pénétration de ces allergènes spécifiques se fait par l'apparition spontanée d'anticorps humoraux (réagines), anticorps néfastes, support de l'état d'hypersensibilité immédiate.

Les réagines se fixent sur les cellules d'un ou plusieurs organes de choc et les manifestations allergiques se produisent chaque fois que l'allergène spécifique rencontrera ces réagines fixées.

La libération d'histamine et de SRS, (slow reacting substance) surtout dans les phénomènes de longue durée, est responsable des troubles observés. Ces réagines ont été identifiées comme appartenant au groupe des IgE.

L'atopique serait celui qui développe des IgE plus facilement qu'un sujet normal contre différents antigènes communs. Les cas les plus pathologiques se retrouvant chez les individus produisant le plus d'IgE.

(11) C/ Absorption des protéines alimentaires par le tube digestif.

Seules quelques études parmi les plus représentatives seront rapportées sommairement. C'est au début du XXe siècle qu'on a pu déterminer par des méthodes de laboratoire que les protéines alimentaires pouvaient s'échapper du tube digestif et aller dans la circulation.

En 1913, VAN ALSTYNE a démontré que le sang retiré une à cinq heures après la mise en place de lait dans l'estomac d'un chien contenait assez de protéines du lait pour causer une réaction anaphylactique chez des cobayes sensibilisés.

Trois ans plus tard, SCHLOSS et WORTHEN ont observé que le tube digestif d'enfants souffrants de gastro-entérite ou d'eczéma était perméable aux protéines et qu'on pouvait le mettre en évidence par des tests utilisant la recherche de précipitines, ou par la possibilité de créer chez le cobaye une sensibilisation de type anaphylactique. Les antigènes étrangers apparaissaient dans les urines et dans le sang mais persistaient plus longtemps dans les urines.

En 1923, d'autres auteurs ANDERSON et SCHLOSS se sont intéressés aux précipitines en étudiant un groupe d'enfants présentant des désordres nutritionnels et ont pensé que ces précipitines servaient de protecteurs en se combinant aux protéines du lait soit dans l'intestin, soit dans le sang.

Le travail de ces auteurs ne porte que sur la recherche de précipitines qui sont des IgG témoins de la neutralisation après passage d'une protéine étrangère. Notre étude concerne les IgE qui sont des réagines qui ne précipitent pas.

En 1928, RATNER a présenté une explication plausible des réactions allergiques chez les enfants au moment où ils ingèrent pour la première fois un aliment. Il a démontré, en créant une sensibilisation intra-utérine par injection de sérum de cheval à des cobayes en cours de gestation, que les cobayes nouveaux-nés étaient victimes d'anaphylaxie à leur tout premier contact avec du sérum de cheval administré par voie intraveineuse. Comme une simple couche de cellules placentaires sépare la mère du foetus tant chez l'homme que chez les cobayes, par extrapolation, il en a conclu qu'une sensibilisation active intra-utérine pouvait avoir lieu chez l'enfant.

Au même moment, BRUNNER et WALZER ont modifié le test de PRAUSNITZ-KUSTNER pour montrer qu'il y avait une quantité d'antigène suffisante qui était absorbée par le tube digestif pour provoquer une réaction papulo-érythémateuse et aussi pour sensibiliser.

D'autres études sont venues prouver le fait que des protéines ou des fragments protéiques antigéniques pouvaient être absorbés par un intestin normal.

En 1931, SMYTH et BAIN obtenaient des réponses positives de transfert passif (P.K.) chez trois enfants nouveaux-nés chez lesquels ils avaient injecté du sérum contenant des anticorps anti-oeufs et mis ensuite à réagir avec de l'albumine à 10 % dans de l'eau. Des résultats similaires étaient obtenus la même année chez des enfants sensibilisés en instillant l'anticorps dans le rectum.

En 1934, RATNER et GRUFHL sensibilisaient des enfants âgés de 3 à 12 ans avec des sérums d'individus présentant des allergies alimentaires et trouvaient que 80 % d'entre eux répondaient par des réactions papulaires à l'ingestion d'aliments incriminés. Ils postulaient l'existence de plusieurs facteurs qui pouvaient protéger les êtres humains d'une sensibilisation étendue par les protéines absorbées incluant l'imperméabilité relative du tube digestif aux protéines, l'action hydrolysante des enzymes intestinales, l'excrétion urinaire des protéines et la cuisson des aliments qui les rendrait alors plus faciles à digérer et moins antigéniques.

III - LES ASPECTS CLINIQUES DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Nous allons envisager brièvement les aspects cliniques de l'allergie alimentaire. Celle-ci peut revêtir des manifestations des plus variées, qui peuvent toucher tous les appareils. C'est ainsi qu'on a pu signaler :

- Des formes digestives :
  anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, coliques, hémorragies intestinales.
- Des formes respiratoires :
  dyspnée, rhinite, bronchites récurrentes, asthme.
- Des formes nerveuses :
  céphalées, somnolence, agitation, instabilité.
- Des formes dermatologiques :
  urticaire, oedème angioneurotique, eczéma, dermatite herpétiforme.
- Des formes osseuses :
  hyperostose corticale infantile.
- Des formes hématologiques :
  anémie, eosinophilie.
- Autres formes :
  état fébrile de nature inconnue.

Ces manifestations peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique.

(11) Nous envisagerons plus particulièrement l'allergie alimentaire chez l'enfant qui a suscité de nombreux travaux surtout depuis la pratique des biberons au lait de vache et l'addition d'adjuvants dans son alimentation.

Pourquoi le lait de vache ? Probablement parce qu'il constitue la protéine étrangère maieure donnée pendant les premiers mois de la vie. L'allergie au lait de vache chez les enfants varie de 0,3 à 7 % des cas ; ces variations dépendent des méthodes et des critères utilisés pour le diagnostic. Cette sensibilité au lait ou l'intolérance au lait ainsi que la sensibilité à beaucoup d'autres aliments se manifeste par un large spectre de symptômes mais est souvent négligée ou mal diagnostiquée.

Selon CLEIN, le début des symptômes de la sensibilité au lait chez l'enfant se situe entre l'âge de 2 à 4 semaines, avec un caractère changeant et variable. Il rapportait le cas d'un groupe d'enfants qui ne présentait pas moins de 14 symptômes différents, le plus souvent liés au tube digestif et qui comprenaient des anomalies cutanées, de l'appareil respiratoire et des sens.

Les symptômes immédiats induits chez les individus sensibles après l'ingestion de certains aliments sont bien connus du médecin. Mais la sévérité des symptômes n'est pas nécessairement liée à la quantité d'aliments prise. De telles réactions peuvent survenir indépendamment de la fréquence à laquelle les allergènes sont ingérés. Dans quelques cas, les symptômes chroniques sont prévalents, la réaction n'apparaît qu'un certain nombre d'heures ou même de jours après l'ingestion d'aliments et la symptomatologie peut être perpétuée par la poursuite de l'ingestion d'aliments offensants, les symptômes spectaculaires et immédiats n'étant pas toujours présents dans la sensibilité alimentaire.

Cette sensibilité tend à s'améliorer après plusieurs mois ou années à la suite d'un régime excluant l'aliment concerné. Chez les enfants par contre, cette amélioration peut survenir spontanément avec ou sans restriction diététique.ù

Plusieurs syndromes spécifiques à la sensibilité alimentaire semblent suivre un cours chronique : WILSON et collaborateurs ont décrit un groupe d'enfants présentant une anémie (par déficience en fer) à la suite de pertes occultes de sang, et accompagnée parfois de troubles gastro-intestinaux, le tout lié à l'ingestion de lait. Ils ont trouvé dans leur sérum des précipitines envers les protéines thermolabiles du lait, à plus forte concentration que dans le sérum de sujets témoins. Ces enfants se sont améliorés après exclusion ou pasteurisation du lait.

Des précipitines similaires envers les protéines du lait ont été retrouvées dans les selles d'enfants qui présentaient des symptômes gastro-intestinaux (GRYBOSKI, KATZ et collaborateurs) et chez des enfants ayant une tolérance au gluten associée à la maladie coeliaque. De nombreux rapports laissent à penser que la sensibilité au lait peut précéder l'intolérance gastro-intestinale au gluten chez certains enfants. Bien que tous ces désordres appartiennent probablement au même processus physiopathologique de base, des conclusions ne peuvent être tirées aussi longtemps que les mécanismes ne seront pas mieux connus.

(11) IV - INVESTIGATIONS DANS L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

1°/ Anamnèse. Appréciation clinique du patient.

Trouver l'allergène responsable peut s'avérer un problème difficile pour le médecin. L'histoire clinique rigoureuse doit relever minutieusement et avec acharnement toutes les habitudes diététiques du malade, les aliments qu'il préfère, ceux qu'il évite, ceux qu'il suspecte comme étant à l'origine de ses symptômes. Parfois l'élimination instinctive d'un aliment déterminé traduit un effort implicite de protection de la nature. Les sujets finissent par détecter les aliments qui provoquent chez eux des sensibilités immédiates et sévères et les excluent eux-mêmes de leur régime. Dans ces cas, il semble exister des seuils variables de tolérance : ainsi certains sujets ingèrent des aliments, développent des anticorps réaginiques ignorant la relation entre l'aliment et leurs symptômes. D'autres par contre ont des anticorps dosables, habituellement présents à titre très bas, mais sans relation avec leurs symptômes.

Les facteurs tels qu'une infection concommitante, une pollinose, un stress émotionnel peuvent occasionnellement augmenter le risque de réaction à un aliment donné. Certains patients déclarent que les aliments ne sont tolérés qu'après cuisson. Dans un bon nombre de cas, cette affirmation semble liée au fait que les protéines responsables soumises à une haute température en présence d'eau subissent une dénaturation.

Mais l'histoire clinique seule n'est pas suffisante quand le patient n'est pas conscient du rôle des aliments dans la production de ses symptômes. Dans de tels cas, un calendrier où figurent toutes les nourritures prises à chaque repas, les précisions des temps d'apparition des symptômes peut aider à corréler l'ingestion d'un aliment particulier avec la récurrence des symptômes.

Cependant, cette pratique s'avère le plus souvent peu rentable. Un, ou plusieurs aliments spécifiques sont mieux liés à des symptômes chroniques par l'utilisation judicieuse du régime d'élimination couplée avec deux rechutes, au moins, dûes à la réintroduction de ces aliments dans le régime, afin d'établir l'existence d'une sensibilité alimentaire.

(11) 2°/ Techniques d'investigation

(15)

a) Tests cutanés :

Ils sont généralement peu fiables bien que des tests fortement positifs soient considérés comme une confirmation du rôle étiologique joué par les allergies alimentaires dans des réactions immédiates sévères.

Au cours des études sur une série d'enfants asthmatiques, HILL trouvait que 20 % des tests cutanés positifs aux aliments avaient une signification clinique le plus souvent liée à une sensibilité au

poisson, aux noisettes, aux oeufs et au chocolat.

Pour certains auteurs, l'utilisation de tests cutanés à base d'aliments frais induirait une réaction positive papulo-érythémateuse plus étendue qu'avec les tests à base d'extraits commerciaux.

Dans de nombreuses réactions dûes aux aliments, il n'y a pas de corrélation positive entre les tests cutanés et la sensibilité clinique. Un exemple frappant dans la littérature récente illustre ce point : le cas d'une malabsorption liée plus à l'ingestion de bétalactoglobuline que d'alphalactalbumine. Des tests cutanés avec des fractions de lait, pratiqués sur le sujet, donnaient des résultats inattendus, la réponse la plus forte était en effet trouvée au site de l'alphalactalbumine et seule une faible réponse était obtenue au site de la béta-globuline.

b) Tests d'hémagglutination :

Dans le but de trouver de meilleurs tests diagnostiques, des chercheurs ont étudié les hémagglutinines en employant

des allergènes alimentaires soit directement sur des globules rouges lavés, soit fixés par liaison chimique à la benzidine diazotée. Un rapport de GUNTHER et de ses collaborateurs, montre que les anticorps hémagglutinants envers les antigènes du lait étaient quelquefois présents dans le sérum d'enfants nouveaux-nés, spécialement ceux nourris au biberon. Les titres les plus élevés se situaient entre l'âge de 3 à 6 mois.

D'autres travaux rapportent que les hémagglutinines aux protéines alimentaires sont quelquefois trouvées dans le sérum mais n'observent aucune relation entre de tels anticorps et les symptômes.

Ainsi, la plupart des auteurs sont d'accord pour affirmer que les tests d'hémagglutination aident peu au diagnostic établi par un interrogatoire et un examen clinique minutieux, et des tests cutanés.

c) Autres techniques :

L'équipe de ROTHBERG et GOOD a recherché les anticorps de type précipitant. De leur côté SAPERSTEIN et ses collaborateurs ont basé leur recherche sur les anticorps

de type IgE, anticorps non homocytotropes qui sensibilisent la peau du cobaye à l'anaphylaxie cutanée positive.

Les techniques que nous venons de citer ont étudié l'allergie alimentaire mais non celle médiée par les IgE, plaque tournante de la réaction dite de type I selon la classification de GELL et COOMBS, autrement dit l'allergie réaginique.

Le caractère réaginique des troubles allergiques peut-être étudié par dosage des IgE dans le sérum. Leur dosage spécifique par la technique du RAST constitue actuellement la méthode de choix et d'avenir, marquant un progrès considérable, puisqu'elle permet d'étudier en même temps plusieurs dizaines d'allergènes pour un seul échantillon de sérum (environ une quarantaine à l'heure actuelle).

Mais, il convient d'insister sur la nécessité pour le médecin allergologue de conduire un interrogatoire patient, détaillé, à l'affût de tous renseignements qui peuvent l'orienter, et selon un schéma-guide pour prévenir toute omission, de pratiquer ensuite un examen complet, systématique de tous les organes du patient. Il pourra conclure ainsi à l'origine non allergique ou allergique des troubles et, dans ce dernier cas cerner l'agent responsable. Il est alors en droit de pratiquer, pour préciser le diagnostic, des examens complémentaires qu'il sélectionnera judicieusement.

ETUDE DES IgE et du R.A.S.T.

LES IMMUNOGLOBULINES E

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines, de structure complexe, synthétisées par les cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes et plasmocytes) et dont le rôle est de neutraliser les antigènes qui peuvent pénétrer dans l'organisme.

Les Ig présentent certaines propriétés qui permettent de les grouper en 5 grandes classes : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Notre travail se limitera à l'étude des IgE (ou réagines) impliquées dans un certain nombre de processus pathologiques, en particulier dans les réactions d'hypersensibilité immédiate de type réaginique et dans diverses parasitoses.

Cependant, leur rôle physiologique n'a pas encore été démontré à l'heure actuelle et il faut se contenter, dans ce domaine, de suppositions.

(33, c) Grâce à ses propriétés particulières, l'existence de cette classe d'immunoglobulines fut soupçonnée avant d'être nettement caractérisée : en se fixant sur certains tissus et après union avec l'antigène, elles déterminent la production de manifestations allergiques.

(5)(4)(33,c) (18) I - STRUCTURE DES IgE

- L'IgE possède la structure générale de toutes les immunoglobulines sériques.
- C'est une glycoprotéine de poids moléculaire 200 000 environ, à coefficient de sédimentation 8,2 S.
- A l'électrophorèse à pH 8,2 elle migre avec les gamma rapides.
- Après réduction et alkylation, 2 composants sont isolés par électrophorèse en gel d'amidon ou par gel filtration à pH acide. La première fraction la plus rapide à l'électrophorèse est la plus riche en sucre.
- La molécule IgE comporte 4 chaînes liées par des ponts disulfures et des forces non covalentes :
  - 2 chaînes lourdes H appelées chaînes ε à poids moléculaire 75 500, supérieur à celui des autres chaînes lourdes.
  - 2 chaînes légères L de type KAPPA ou LAMBDA de poids moléculaire 22 600, communes aux 4 autres classes.

II - PROPRIETES IMMUNOCHIMIQUES

1- Action de la Papaïne.

Elle scinde la molécule d'IgE en trois fragments correspondants aux fragments Fc et au fragment Fab des gamma globulines.

(33,c) - Spécificité Antigénique -

Elle est portée par le fragment Fc (chaînes lourdes). En effet, ISHIZAKA a montré que les antisérums spécifiques pour les chaînes lourdes des IgG, IgA, IgM humaines ne neutralisent pas les réagines humaines alors que les antisérums spécifiques pour les chaînes légères réagissent avec ces anticorps comme avec les anticorps des autres classes.

(4) (5) Et, d'autre part, le fragment Fc , plus important que le Fc classique, contient les propriétés de fixation sur la peau comme le prouve sa capacité d'inhiber le P.K. te chez l'homme et l'anaphylaxie cutanée passive chez les primates (JOHANSSON).

Ces propriétés de fixation cutanée ne sont d'ailleurs pa diminuées si moins de 5 à 6 ponts disulfures sur les 8 labiles sont détruits.

2- Digestion de la pepsine.

Elle scinde l'IgE en constituants de sédimentation 6,2 S ce sont les fragments F (ab').

3- Pourcentage de groupement CHO :

Il est élevé : 11 %.

4- Action de la température.

Un des caractères essentiels des IgE est leur grande labilité : un chauffage supérieur à 56 ° C donne une altération du fragment Fc, site de fixation des IgE, donc une abolition de la propriété de fixation des IgE.

Elles sont aussi inactivées par les congélations et décongélations successives.

5- Rôle du complément.

Les IgE ne fixent pas le complément.

6- Elles ne passent pas la barrière placentaire.

Leur "turn-over" est de 2 à 3 jours.

III - PROPPIETES BIOLOGIQUES

Les IgE sensibilisent activement ou passivement les cellules cibles des primates, elles sont homocutotropes.

In vitro, elles peuvent sensibiliser différents tissus de l'homme et du singe (poumon, intestin, peau, leucocyte).

Au cours d'un second contact avec l'antigène, elles provoquent la libération des médiateurs chimiques dont l'histamine et la SRSA (Slow Reactina Substance of Anaphylaxis).

Toutes ces propriétés font apparaître les IgE comme des anticorps néfastes responsables du choc anaphylactique et des maladies atopiques. Des études en cours tentent de montrer leur rôle dans certaines parasitoses et dans la défense des voies aériennes supérieures contre les infections.

IV - SITES DE PRODUCTION DES IgE

(5) *- 1970. Les manifestations des processus immunologiques impliqués dans l'hypersensibilité immédiate sont sans doute dûes à la plus grande importance de ces processus dans les organes périphériques atteints : muqueuse et peau*

- En particulier une étude sur des cas de polypes muqueux nasaux dont l'étiologie n'est pas claire montre une élévation d'IgE au niveau local chez tous les individus.

Mais le groupe non réaginique (d'après histoire, clinique et tests allergologiques) n'avait pas d'élévation du taux d'IgE sérique, alors que l'autre groupe en avait une, très significative.

Inversement, le groupe qui n'éternuait pas avait moins d'IgE locales que celui qui éternuait, mais des taux sériques identiques ; donc, existence d'un processus allergique local.

(27) - 1972. Les IgE au niveau des polypes nasaux déterminées par le RIST, montrent une concentration moyenne de 500 à 2 000 ng/ml, en même temps qu'on note une élévation des taux sériques. Des calculs de clearance "d'IgE sérique" ⟷ "IgE polype" montrent que presque toute l'IgE du liquide de polype est produite localement.

- Par les techniques de clearance, on a de même calculé que 90 % des IgE présentes dans les sécrétions bronchiques, urine, colostrum, sécrétions nasales, sont produites localement.

- Par les techniques d'immunofluorescence, des cellules plasmatiques productrices d'IgE ont été détectées dans les muqueuses intestinale et gastrique et également dans les muqueuses nasale et bronchique, le tissu amygdalien, les dépôts glomérulaires des syndromes néphrotiques.

)(23) - Pour ISHIZAKA et HONG l'IgE reste un composant mineur des protéines sériques. Les cellules formant des IgE sont plus nombreuses au niveau de la lamina propria du tractus gastro-intestinal, des muqueuses respiratoires et de leurs systèmes ganglionnaires satellites.

CELLULES FORMANT DES IgE DANS LES TISSUS LYMPHOIDES

Amygdales	++++
Nodules ganglionnaires satellites	++
Rate	±
Muqueuse respiratoire	+
Muqueuse gastro-intestinale	+++
Ganglions sous cutanés	±
Sang	0
Poumons	0 .

ROLE ET SIGNIFICATION CLINIQUE DES IgE

(14)(13) Toutes les Immunoglobulines autres que les IgE sont rencontrées dans le plasma à des concentrations de 1 à 10 microgrammes, car elles agissent dans et par le plasma. Mais les faibles taux d'IgE donnent à penser qu'il s'agit d'une Immunoglobuline essentiellement "cellulaire".

(39)(5) (25)(23) (27) Sa seule fonction connue actuellement est de se fixer à une cellule cible par son fragment Fc et d'y demeurer des semaines ou des mois (demi-vie environ 15 jours).

A l'arrivée d'un antigène spécifique se déclenchera alors l'explosion mastocytes-basophiles. Elle est donc la seule Immunoglobuline ayant rôle de "starter". L'IgE est la première Immunogloguline produite dans une réponse immune. La séquence est IgE, puis IgM, puis IgG. La réponse IgE est très brève et immédiatement bloquée par les "cellules T répressives" d'origine thymique qui apparaissent au pic de la réponse Ig.

Cette IgE qui va se fixer sur certaines cellules au début de la réponse immunitaire et qui les rend aptes à se dégranuler en présence d'antigène doit servir à diffuser l'information. Elle serait une sorte de mass media pouvant

servir à faire diffuser un anticorps facilitant ou cytotoxique au contact d'une tumeur, à provoquer la diffusion hors des espaces vasculaires (élimination d'une protéine "non self") ...

En fait on peut penser que très tôt dans la réponse immunitaire on risque de trouver des basophiles au contact des membranes basales, et des mastocytes en train de dégranuler, diffusant des facteurs de perméabilité.

L'IgE appartiendrait donc à un système capable de répondre à des nanogrammes d'antigènes avant même la mise en route de l'énorme machinerie "IgM-IgG". Ce système serait en état d'alerte permanent contre l'intrusion débutante d'une protéine étrangère suspecte. Il provoquerait immédiatement la sortie d'anticorps probablement pas très spécifiques mais à très haute affinité, permettant d'éliminer l'antigène avant qu'il n'atteigne des taux réveillant le système "IgM-IgG-complément". Lorsque l'antigène est un "self" devenu "non self" par altération, on perçoit l'avantage d'un tel système.

L'IgE semblerait donc être le premier système impliqué dans les manifestations d'hypersensibilité immédiate, locale, qui ne sont pas des accidents malencontreux et bizarres, comme on tend à le croire au vu de leurs effets

locaux, mais simplement l'exacerbation d'un phénomène probablement quotidien qui est la production d'IgE spécifique dès qu'une protéine étrangère est parvenue au contact des cellules cibles sensibles en "première ligne".ù

(27) - Il faut au départ la présence d'une IgE spécifique sur les récepteurs de surface d'un basophile pour qu'une réaction d'hupersensibilité immédiate puisse s'enclencher. Ainsi, les IgE lient et concentrent l'allergène à la surface de certaines cellules sensibilisées, sécrétant des amines vaso-actives, provoquent des réactions anaphylactiques locales éventuellement cliniquement perceptibles (peau et muqueuses). Soit le schéma suivant :

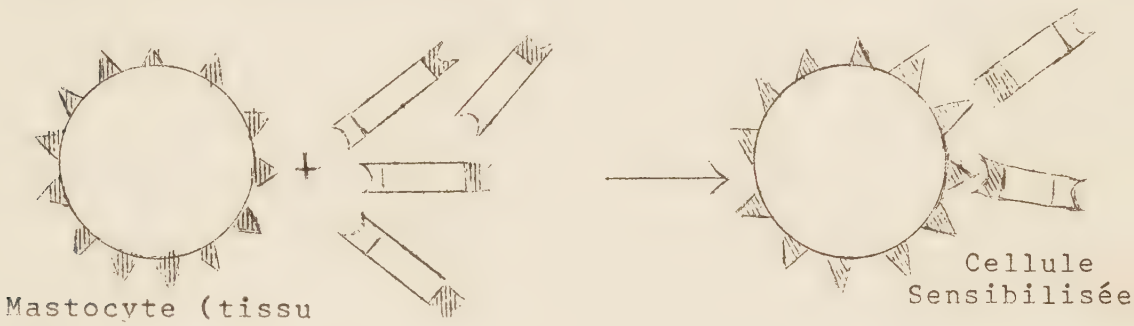
1- Sensibilisation : antigène phagocuté par macrophage ⟶ information lymphocytaire ⟶ formation de plasmocytes ⟶ formation d'IgE spécifiques.

2- Etape de réaction allergique : IgE fixées sur mastocytes captent l'antigène ⟶ libération d'histamine ⟶ effets pathologiques.

Représentation schématique des deux temps principaux des réactions d'hypersensibilité immédiate.

(38)

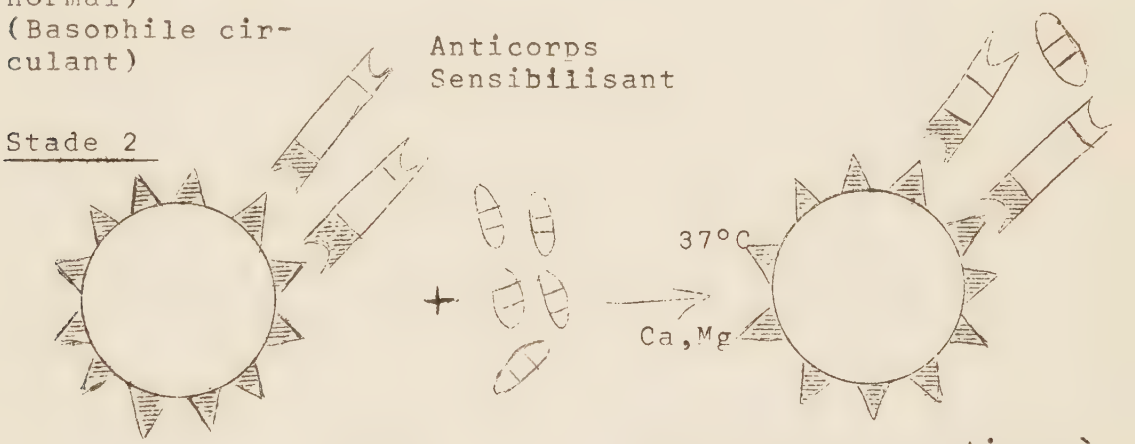
Stade 1 (Sensibilisation)



Mastocyte (tissu normal)
(Basophile circulant)

Anticorps Sensibilisant

Stade 2



Cellule Sensibilisée

Antigène

processus enzymatique à étapes multiples (- SH)

Histamine S-HT,SRS-A, etc, ...

A ce 2e stade, l'Antigène provoque une libération de substances vaso-actives.

(39) *L'activité des Anticorps réaginiaues soulève plusieurs problèmes :*

1- Leur capacité de se lier à une cellule cible appropriée (sites spécifiques).

2- La réactivité qui en résulte avec l'allergène spécifiaue.

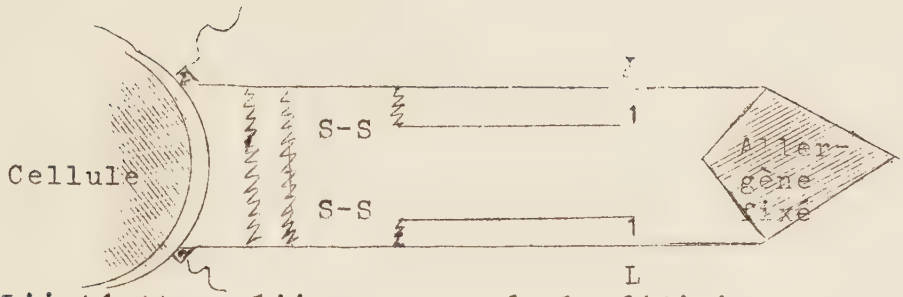
3- Le déclenchement des processus de dégranulation-libération qui s'ensuit aboutissant à des manifestations cliniaues.

4- L'attraction d'autres types de cellules, comme les éosinophiles, au niveau du site de la réaction.

Il semble qu'il y ait nécessité de l'intégralité du fragment Fc pour permettre la fixation des IgE sur la cellule cible. De plus, de nombreux ponts S-S peuvent être détruits sans influence pour la capacité de fixation.

Vraisemblablement, d'après certains travaux, seuls les mastocytes et les basophiles possèdent les sites récepteurs capables d'accueillir les IgE.

La sortie d'histamine se fait sans doute par formation de pores dans la membrane, l'énergie de fusion membranaire étant fournie par un système enzymatique glycolytiaue producteur d'ATP.



(27) *L'intérêt ou l'importance de la déficience en IgE n'est pas actuellement connu.*

(14) *En fonction de leur génotype, donc de leur système enzymatique, les individus peuvent, face à une même agression par allergène :*

- *répondre plus ou moins bien, donc fabriquer plus ou moins d'IgE,*
- *fixer plus ou moins d'IgE sur les cellules cibles,*
- *dégranuler ou non.*

IgE : TECHNIQUES DE DOSAGE IN VITRO

Les très faibles concentrations d'IgE sériques chez le sujet sain restreignent l'usage des méthodes par gel précipitation et utilisent celles basées sur l'emploi de traceurs radioactifs.

On distingue trois types de méthodes :

- Le dosage des IgE totales du sérum.
- Le dosage des IgE sériques spécifiques d'un allergène donné.
- Mesure de l'activité réaginique du sérum.

I - IgE GLOBALE

(dans le sérum ou autre liquide de l'organisme)

(27)(18) 1- Les tentatives :

(30)(8)

(7) a) 1965 : MANCINI : la technique de diffusion radiale simple est imparfaite et ne peut mettre en évidence des concentrations inférieures à un microgramme/ml. Cependant, des techniques de dilution élevée permettent de descendre à 200-300 nanogrammes/ml.

b) Radioimmunodiffusion :

- Radio single radial diffusion test (RSRD) utilisé par ROWE et WOOD est basé sur l'introduction d'un antisérum

anti-IgE marqué par un isotope radioactif. Cette méthode décupla la sensibilité et permit d'atteindre une sensibilité de 40 nanogrammes/ml. Mais elle est longue et peu pratique.

- Technique de Centifauto-Kaufmann n'utilise pas un radioisotope mais un couplage d'anticorps marqués par fluorescence.

- ABERSMAN-ITO : méthode du RSRD simplifiée. Ils utilisent une fraction marauée d'antisérum anti-IgE incorporé dans de l'agar-agar.

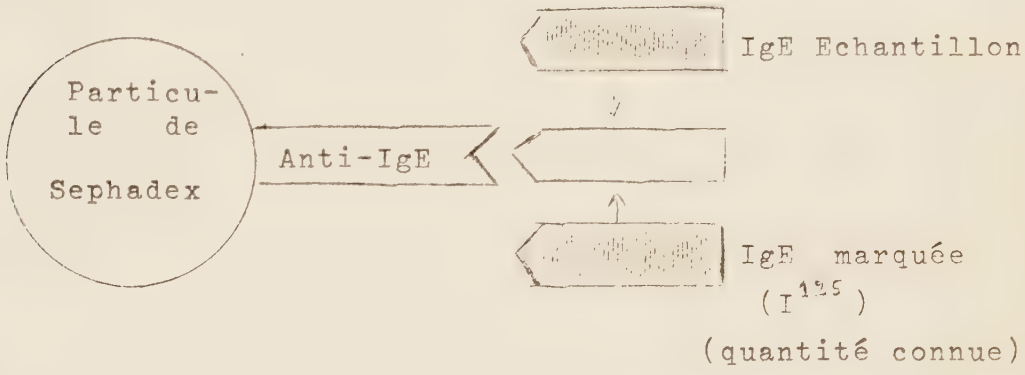
c) Inhibition :

- Radioimmunosorbent test : RIST (phadebas-IgE test) mis au point en 1968 par JOHANSSON, BENNICH et WIDE. La découverte de 2 cas de myélomes à IgE permit d'obtenir de grosses quantités de sérum anti-IgE hautement spécifique.

(8)(17) (36) (27)(18) Principe :

C'est un dosage radioimmunologique en phase solide (dextran, cellulose, sephadex). Les anticorps peuvent s'y adsorber tout en gardant leurs propriétés immunologiques. Des anticorps anti-IgE sont couplés par des liaisons covalentes à des particules de sephadex qui constituent la phase solide.

La concentration en IgE dans l'échantillon à doser est évaluée par compétition avec une quantité connue d'IgE marquée, pour les sites spécifiques de l'anti-IgE. Une comparaison est établie avec des préparations standard d'IgE de concentrations connues.



Cette technique précise, hautement sensible et facile à utiliser peut doser les IgE jusqu'à une concentration de 1 à 4 000 U/ml, soit environ 1 à 8 000 nanogrammes/ml.

- *Autres techniques d'inhibition :*
  - *. de SALMON*
  - *. de CATT*
  - *. et de GLEISH : méthode immunologique par la technique du double anticorps.*

Ces 3 techniques sont connues mais moins utilisées.

II - IgE SPECIFIQUES

(27)(29) (18)(36) (5) 1- R.C.L.A.A.R.: Red Cell Linked Antigen Antiglobulin Reaction ou test à l'antiglobuline, technique d'agglutination mixte de COOMBS, a été utilisé chez des malades souffrant d'asthme pour rechercher les réagines spécifiques. Cette méthode de grande valeur théorique a, en fait, peu d'intérêt pratique.

2- R.A.S.T. : Radio Allergo Sorbent Test de WIDE, BENNICH et JOHANSSON (1967) le plus utilisé actuellement.

a) Intérêt :

Les méthodes conventionnelles de détection in vivo de l'allergie atopique spécifique présentent un certain nombre d'inconvénients.

Les extraits allergéniques que l'on peut se procurer pour les tests cutanés montrent de grandes variations en ce qui concerne leur pouvoir allergénique et leur stabilité. Ce manque de standardisation affecte les résultats, déjà influencés par des réactions aspécifiques.

Les tests de provocation ne sont pas sans danger.

D'autre part, ces tests sont longs, pénibles pour le malade et peuvent être influencés par des traitements médicamenteux et l'état du patient.

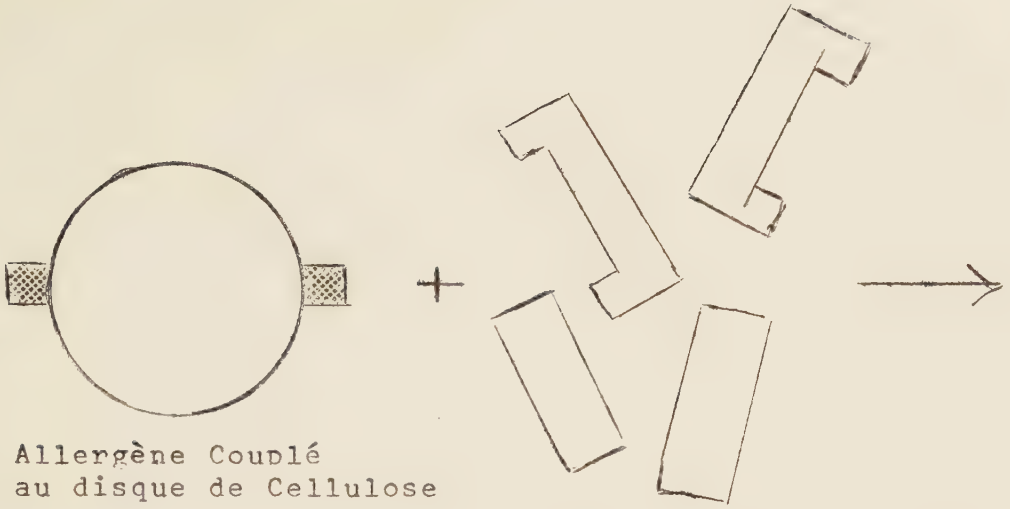
C'est pourquoi il était intéressant de mettre au point une méthode présentant si possible les critères suivants :

- pratique et sans danger pour le malade ;
- simple et rapide, permettant un diagnostic de routine ;
- fiable (reproductible et bien standardisée) ;
- bonne sensibilité et spécificité.

b) Principe

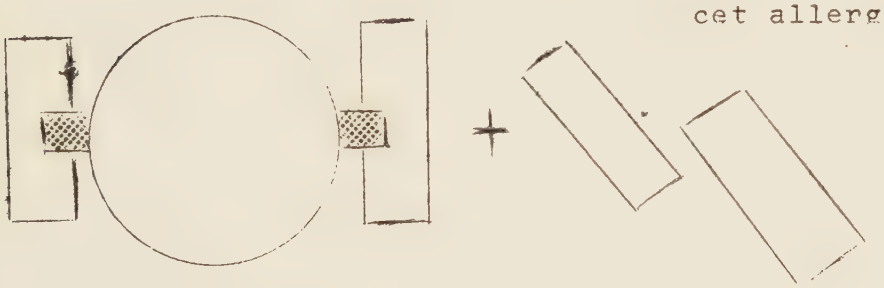
Il s'agit d'une méthode de dosage radioimmunologique in vitro des IgE spécifiques circulantes. Autrement dit cette méthode permet, par simple analyse d'un prélèvement sanguin, d'identifier l'allergène spécifique auquel le malade est sensible. Le principe de base en est le test de COOMBS qui est théoriquement capable de détecter des anticorps spécifiques. Mais si l'intérêt théorique est grand, la valeur pratique reste limitée par suite du manque de méthodes correctes adaptées au couplage d'allergènes variés aux cellules sanguines.

Le même principe, mais qui a techniquement fait ses preuves, a été utilisé dans le RAST : l'allergène en cause, lié par covalence à un disque de cellulose, est mis en contact



Allergène Couplé
au disque de Cellulose

Sérum à tester contenant des
IgE spécifiques ou non pour
cet allergène

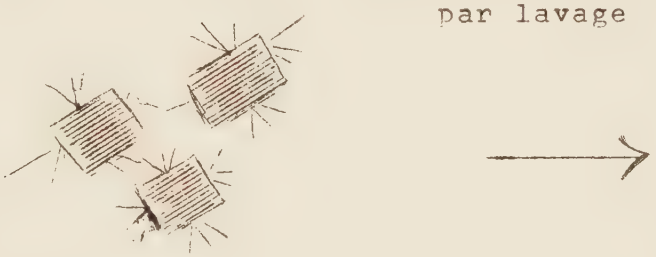


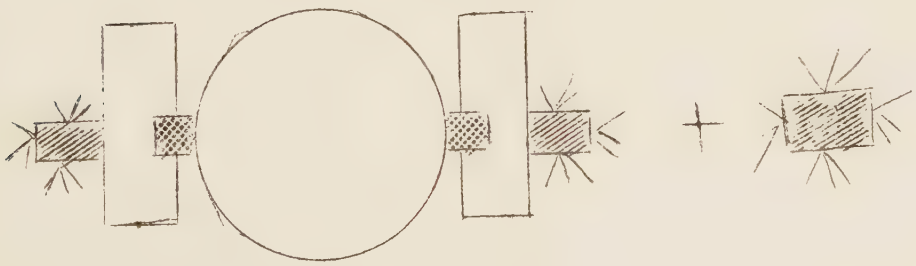
COMPLEXE

Disque-Allergène-IgE

IgE non spécifiques éliminées
par lavage

Puis adjonction
d'Anti-IgE





Complexe définitif dont
on détermine la Radio-
Activité

Excès éliminé

avec le sérum du patient qui contient des IgE spécifiques correspondant à cet allergène, et d'autres IgE.

Après lavage pour éliminer les IgE non spécifiques qui sont restées en suspension, on ajoute des anticorps anti-IgE marqués par de l'iode 125 qui viennent former un complexe dont la radioactivité est facilement mesurée.

La réaction est menée en parallèle avec différents allergènes et également avec des concentrations standard de référence (4).

c) Technique

1- Préparation du tampon, reconstitution de l'anti-IgE marquée. Préparation des sérums standards de référence A, B, C, D.

2- Prélèvement minimum de 1 ml de sérum par allergène à tester.

3- Mise en présence des disques portant l'allergène testé avec le sérum du malade,
et des disques de référence, A, B, C, D avec les sérums de référence.
3 heures de contact à la température ambiante.

4- Triple lavage par solution saline à 9 ‰ et aspiration.

5- Adjonction de la solution anti-IgE marquée.
Les 2 premiers tubes, qui contiendront seulement cette solution, permettront de déterminer la radioactivité totale de départ. On laisse en contact 12 heures à la température ambiante.

6- Trois lavages successifs comme en (4).

7- Détermination de la radioactivité liée par compteur (2 minutes).

d) Résultats

visualisés sur un bordereau récapitulatif. Ils sont classifiés par rapport aux résultats des sérums de référence.

. Radioactivité supérieure à celle du standard A :
  classe 4 : fortement positif.
. Radioactivité comprise entre celle des standards A et B :
  classe 3 : positif.
. Radioactivité comprise entre celle des standards B et C :
  classe 2 : faible positif.
. Radioactivité comprise entre celle des standards C et D :
  classe 1 : limite.
. Radioactivité inférieure à celle du standard D :
  classe 0 : négatif.

e) Matériel PHADEBAS : trois unités distinctes.

- Réactifs isotopiques : anti-IgE marquée par I 125 : 0,8 µg lyophilisé, substance tampon en poudre + tween,
- Réactifs de référence 50 disques lyophilisés sérums A,B,C,D lyophilisés,
- Disques portant des allergènes : selon la liste ci-join

(27) f) Le RAST est une technique à haut rendement : on estime que 100 à 200 tests peuvent être effectués par technicien et par jour.

(29)(43) g) Le RAST est également utilisable indirectement pour tester l'activité des extraits allergéniques fixés sur cellulose. Ceux-ci sont tout d'abord incubés avec les IgE de patients hypersensibilisés, puis le mélange est testé par le RAST.

III - MESURE DE L'ACTIVITE REAGINIQUE DU SERUM

Ces méthodes sont basées sur la capacité des IgE de se fixer sur les cellules cibles de la même espèce.

Après un délai de plusieurs heures, en contact avec l'antigène, la cellule subit des modifications morphologiques et biochimiques aboutissant à la libération des médiateurs chimiques. La quantité d'histamine libérée est mesurée, in vivo, par l'intensité des réactions pharmacologiques provoquées, et in vitro par spectrofluorimétrie.

P H A D E B A S R.A.S.T.

Liste des Allergènes

C O D E	A L L E R G E N E S	
Graminés		
g 1	Anthoxanthum Odoratum	FlouveOdorante
g 2	Cynodon Dactylon	Cynodon Dactyle
g 3	Dactylis Glomerata	Dactyle pelotonné
g 4	Festuca Elatior	Fetuque
g 5	Lolium Perenne	Ivraie
g 6	Phléum Pratense	Fléole
g 7	Phragmites Communis	Roseau à balais
g 8	Poa Pratensis	Paturin
Plantes		
W 1	Ambrosia Eliator	
W 2	Ambrosia Psilostachya	
W 3	Ambrosia Trifida	Ragweeds
W 4	Franseria Acanthicarpa	
W 5	Artemisia Absinthium	Absinthe
W 6	Artemisia Vulgaris	Armoise
W 7	Chrysanthémum Leucanthemum	Grande Marguerite
W 8	Taraxacum Vulgare	Dent de lion (pissenlit
Arbres		
T 1	Acer Negundo	Erable
T 2	Alnus Incana	Aulne
T 3	Betula Verrucosa	Bouleau
T 4	Corylus Avellana	Noisetier
T 5	Fagus Grandifolia	Hêtre (Fayard)
T 6	Juniperus Sabinoides	Genèvrier Sabine
T 7	Quercus Alba	Chêne
T 8	Ulmus Americana	Orne
Epithélia	(Poils Animaux)	
e 1	Chat	
e 2	Chien	
e 3	Cheval	
Aliments		
f 1	Blanc d'oeuf	
f 2	Lait (vache)	
f 3	Poisson (Morue)	

(35) 1- Test de PRAUSNITZ-KUSTNER : PK.

On injecte 0,1 ml de sérum, dont on veut doser les IgE dans le derme d'un individu normal. 24 heures plus tard, on injecte l'allergène correspondant dans la zone de la peau sensibilisée par voie passive. Le test est positif lorsqu'on obtient une réaction érythémato-papuleuse avec prurit au bout de 20 minutes.

La surface de la papule est proportionnelle à l'activité réaginiaue du sérum.

Cependant le risque de transmettre des maladies infectieuses, dont l'hépatite, doit faire proscrire cette méthode.

2- Anaphylaxie cutanée du singe.

Technique voisine de celle du P.K. mais on injecte du bleu d'Evans à l'animal par voie intra-veineuse dans le but de mieux mettre en évidence la réaction cutanée.

3- Technique in vitro.

Recherche de IgE basée sur la sensibilisation passive de cellules ou de fragments de tissus humains. On fait incuber le tissu sensibilisé dans le sérum dont on veut doser les réagines. Mis en présence de l'antigène, ils libèrent

de l'histamine. La quantité d'histamine libérée est dosée par spectrofluométrie. Le pourcentage d'histamine libérée est proportionnel à la quantité d'IgE dans le sérum.

4- Résultats.

Pour les IgE sériques totales, les résultats sont exprimés en nanogrammes/ml de sérum ou en unités internationales (1 U = 2,42 µg/ml sérum).

Pour les IgE spécifiques, les résultats sont exprimés par rapport à des valeurs de référence ou en unités Sorbent.

IgE : VALEURS NORMALES ET PATHOLOGIQUES

1- Taux habituels chez les individus sains (concentration sérique) :
Les auteurs ont proposé, au fil de leurs recherches, des taux sensiblement différents :

(24) . les premières estimations (ISHIZAKA 1970) proposaient :
100 à 700 nanogrammes/millilitre.

. puis :

(5) 100 à 2 000 (JOHANSSON, BENNICH, 1970)

(23) 60 à 1 800 (HONG, AMMANN, CAIN, GOOD).

De nombreuses déterminations chez des individus non allergiques ont donné pour BENNICH-JOHANSSON une concentration moyenne de 36 ng/ml.

(4) D'après JOHANSSON, BENNICH, BERG en 1972, les premières estimations par le RIST (250 à 350 ng/ml) étaient vraisemblablement trop faibles, et dûes à des difficultés de standardisation.

(17) Il semble qu'actuellement on puisse estimer une limite
(36) supérieure de normalité pour les individus sains non allergiques à environ 600-700 ng/ml.

2- Variations physiologiques.

(23) - 100 ng/ml chez le nouveau-né sans corrélation avec le taux sérique maternel (au niveau du cordon).

(26) - Dans le sang du cordon, le taux moyen des IgE est de 34,8 ng/ml chez les enfants nés de mère saine, et 39,2 ng/ml chez les enfants nés de mère atopique (JOHANSSON)

La différence n'est pas significative et la moyenne globale est de 36,3 ng/ml. Il n'y a pas de corrélation entre le taux de la mère et celui de l'enfant, ce qui confirme le rôle de barrage joué par le placenta.

Chez le nourrisson il existerait une ébauche de synthèse des IgE qui seraient incapables de se fixer sur les cellules ce qui expliquerait la réaction cutanée négative à l'injection d'un sérum anti-IgE.

(17) - 200 ng/ml chez l'enfant de 2 à 5 ans. Les taux adultes
(4) semblent atteints vers l'âge de 10 ans.
Il n'y a aucune différence entre les sexes.

3- Difficultés de standardisation des méthodes.

Elles furent discutées au Centre International de référence OMS à LAUSANNE en 1968. On établit alors un standard de recherche (68/341). Il contient 10 000 Unités internationales (UI) c'est-à-dire environ 10 000 ng/ml.

Ceci se rapportait à une IgE purifiée de myélome et la correspondance 1 ng - 1 UI restait imprécise.

(4) (27) *En 1971-1972, des essais comparatifs permirent une détermination plus précise (BAZARAL, HAMBURGER, DAND).*

On estime actuellement que :

> *1 UI équivaut à 2-2,4 ng/d'IgE*
> *les taux normaux correspondant à*
> *1 concentration $\leq$ 300 UI/ml*

4- Quelques variations pathologiques.

(5) *Selon BENNICH et JOHANSSON, le taux d'IgE sérique serait influencé par le type de stimulation allergénique et par la durée de cette stimulation.*

- *Eczéma atopique*			1 100 %	
- *Eczéma contact*			100 %	
- *Parasitoses*	1 000	à	2 700 %	(ou +)
- *Asthme bronchique "extrinsèque"*	400	à	600 %	
- *Asthme bronchique "intrinsèque"*			100 %	
- *Pollinose*	200	à	300 %	

- Infections bactériennes ou virales 100 %
- Maladies auto-immunes 100 %

(27) JOHANSSON 1972

(1) Maladies Atopiques :

- Eczéma atopique (adultes) 2733 ng/ml
- Asthme allergique extrinsèque (adultes) moyenne de 1590 ng/ml
- Asthme non allergique intrinsèque (adultes) moyenne de 275 ng/ml
- Asthme + Pollinose ORL (enfants) 56,3 % du taux habituel de leur âge.

(2) Maladies non atopiques :

- enfants éthiopiens (parasitoses endémiques) moyenne 3000 ng/ml
  si test ascaris (+) moyenne 4400
  si test ascaris (-) moyenne 860
- Suédois du même âge = moyenne 160

(3) A ou hypogammaglobulinémie

Taux d'IgE effondrés.

taux sensiblement normaux retrouvés dans les infec
(27) tions communes et les cancers.

(4) IgE dans les autres sécrétions et milieux de l'organisme.

(27) *Selon JOHANSSON et BENNICH*

(5)

IgE retrouvées dans l'urine

les sécrétions nasales (et polypes)

le colostrum

la salive parotidienne.

CRITIQUE DU RAST

(43) (29) (3) (28) I - SUR LE PLAN TECHNIQUE

L'utilisation de nombreux extraits allergéniques impose la nécessité de déterminer avec précision leur activité réelle, et de les standardiser au mieux.

D'autre part, le sérum anti-IgE provenant du mouton donne parfois des réactions non spécifiques dans le RAST. Si l'extrait allergénique contient des gammaglobulines animales, les gammaglobulines de mouton prennent la place des globulines bovines sériques présentes chez 50 % des individus allergiques (anticorps hétérophiles croisés). L'usage d'anti-IgE d'autres espèces (lapin) et l'addition de gammaglobulines de cette espèce aux tampons utilisés dans le RAST sont recommandés.

De plus les résultats peuvent être influencés par les anticorps bloquants ou hétérophiles du sujet. Ils entrent en compétition pour les sites de fixation du complexe allergène-disque. En fait, dans la plupart des cas, ce complexe se trouve en excès relatif d'allergène, et l'influence des anticorps bloquants peut être négligée. Si

une valeur plus précise de la concentration en IgE est nécessaire, une dilution de l'échantillon donnera généralement satisfaction.

II - CORRELATION AVEC LES AUTRES METHODES DE DIAGNOSTIC

(27) Pour JOHANSSON, BENNICH et BERG, la sensibilité du RAST est de l'ordre de celle du PK test si l'on utilise des allergènes puissants.

(27) L'étude de deux groupes de dermatoses allergiques, l'un avec évaluation des IgE, l'autre sans a donné 75 % de concordance entre RAST et tests cutanés.

Les méthodes in vitro sembleraient supérieures aux méthodes in vivo, lorsque l'allergie est moins nette, on obtient encore un effet des RAST positifs.

Le RAST est apparu comme une méthode de dépistage très valable. Pour les allergies cliniquement très marquées, l'association clinique-tests cutanés s'est montrée plus valable que le RAST, mais dans les cas douteux, le RAST semble plus fiable.

Quand le degré d'allergie est faible, la corrélation entre RAST et autres méthodes d'investigation s'est montrée moins

(27) bonne, toutefois une allergie si faible est probablement de peu d'importance cliniquement.

III - INTERET DU RAST

(13) 1°/ La détermination des IgE sériques globales doit faire partie d'un "check-up" initial pour chaque malade,

- soit connu pour son état allergique,
- soit chez qui des symptômes évoquant une hypersensibilité de type réaginique sont découverts.

Cette détermination permettra une sélection qui mettra fin à l'usage abusif des tests cutanés, mais qui les rendra éventuellement impératifs.

2°/ Si le taux d'IgE globales circulantes est supérieur à 1 000 UI/ml, on peut penser à une parasitose, et s'appuyer sur des réactions immunologiques et des examens de selles répétés.

3°/ Si le taux est supérieur à 300 UI/ml, sans parasitose il faut répéter la détermination pour suivre :

- soit l'évolution spontanée de la maladie,
- soit l'évolution sans traitement,

. soit autoriser l'interruption du traitement si les signes cliniques ont disparu et si le taux reste inférieur à 300 UI/ml.

4°/ Si le taux est supérieur à 300 avec une clinique douteuse, il faut utiliser impérativement les tests cutanés.

5°/ Si la clinique est nette et le taux inférieur à 300, de même.

6°/ Si les examens complémentaires ne sont pas en harmonie, utiliser le RAST.

(32) Le RAST permet de doser les IgE spécifiques

- sans les risques de transfert passif à l'homme
- et sans les problèmes de transfert passif aux leucocytes humains in vitro.

Il est également intéressant sur le plan de la commodité et du prix.

(28) Un traitement réussi d'une maladie atopique nécessite l'établissement d'un diagnostic correct.

De nombreux tests cutanés sont utilisés à l'appui de l'histoire clinique. Malheureusement, ils ne représentent pas

la solution idéale, leur positivité ne relevant souvent pas de l'état d'allergie du sujet. Ceci est dû à la trop haute sensibilité du test cutané, et à la présence de produits irritants dans les extraits allergéniques.

Seuls les tests de provocation semblaient donner une bonne information sur la spécificité allergénique des anticorps réaginiques sensibilisant un organe particulier

Des tests in vivo étaient souhaités depuis longtemps.

La quantification globale des IgE permettant de savoir si le patient est ou non atopique, la spécificité de ces IgE sera déterminée par le RAST.

(2) *La réaction purement locale des tests cutanés indique seulement quel malade est hypersensible à la substance qui l'a provoquée, sans entraîner que les troubles dont on cherche à élucider l'origine dépendent véritablement de cette substance. Seule une réaction focale, intéressant l'organe-cible, pourrait permettre d'affirmer cette relation de cause à effet.*

Il arrive, d'autre part, que la réponse aux tests manque d'évidence (en cas de traitement antihistaminique par exemple) ou que ceux-ci ne soient pas praticables en

raison du risque qu'ils feraient courir au malade. On veut alors demander au laboratoire un certain nombre de contributions.

(6) (44) (27) Il y a une nette augmentation des IgE chez les allergiques pendant la saison pollinique, puis une chute progressive avec une certaine rémanence jusqu'à la prochaine saison.

On a noté d'autre part une nette ascension du taux des IgE spécifiques pendant les premières semaines d'une immunothérapie de choc (jusqu'à 40 % d'élévation).

Une étude récente a montré une chute considérable après l'ascension initiale.

Le taux d'IgE sériques est utile pour la surveillance (13) d'un état allergique.

Les IgE circulantes peuvent être détectées chez 90 à (27) 95 % des malades présentant une allergie clinique nette.

(32) Des nombreuses études, il ressort qu'avec des allergènes valablement définis et étalonnés, il est possible de dépister par le RAST 75 à 95 % des allergies cliniques.

ETUDE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE PORTANT SUR TREIZE PATIENTS

Cette étude a été conduite sur des malades du Docteur Georges M. HALPERN. Chacun a été l'objet d'une enquête allergologique appropriée, portant comme éléments fondamentaux :

- histoire clinique
- antécédents allergiques familiaux
- aliments soupçonnés
- taux d'IgE totale circulante
- RAST.

Les observations, rapportées dans ce travail, seront rassemblées sous forme de tableau et portent aussi bien sur des adultes que sur des enfants. Seuls 3 allergènes ont été étudiés : l'ovalbumine de poule (blanc d'oeuf), le lait, et l'antigène extrait de la morue par KJELL AAS. Simultanément chez certains patients le RAST a été pratiqué pour d'autres allergènes : dermatophagoïdes pteronyssinus, ou une recherche de mycose a été faite dans les selles.

Cependant, seule une observation sera rapportée afin d'éviter un exposé fastidieux :

Monsieur Michel BER ... né le 16.02.1936. Agriculteur, domicilié dans l'YONNE, dirigeant une grosse exploitation avec essentiellement culture de céréales.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve :

- *grand-mère paternelle : eczéma*
- *soeur : asthme alternant avec eczéma*
- *père : diabétique.*

Il présente depuis l'âge de 6 ans des problèmes d'ordre respiratoire, tant ORL que bronchique. Une amygdalectomie a été pratiquée à l'âge de 7 ans avec adenoïdectomie. A 17 ans, il subit une intervention ORL sur les cornets. Rémission des troubles en Algérie à l'occasion du service militaire, avec persistance de l'amélioration pendant 2 à 3 ans après son retour.

Les troubles réapparaissent progressivement, nettement aggravés depuis une intoxication alimentaire avec urticaire géante, probablement oedème cérébral et périoptique, rhinite phénoménale et toux, le tout dû à des moules ingérées en 1971.

Au niveau cutané on aurait trouvé une réponse positive à des moisissures, des poussières de céréales et des poils de bovins. Deux ans et demi d'injection d'allergènes divers, sans mesure d'éviction d'environnement n'ont pas donné de résultats. Il est certain qu'en montagne il se porte beaucoup mieux, et c'est le soir au coucher que les troubles sont majeurs.

La radiographie des sinus montre une hupertrophie des muqueuses et du sinus maxillaire droit.

Il se plaint également de troubles colitiques probablement aggravés par les médications.

- examen le 1° Février 1975 : sibilance aux deux temps, muqueuses ORL très irritées, mais fume 20 cigarettes par jour. Tension artérielle 13,8. Pas de siane de CHVOSTECK.

Propositions thérapeutiques :

- arrêt de tabac (non obtenu)
- rééducation respiratoire,
- lavage du nez au Prorhinel suivi de STIMUGENE per nasal,
- Thio-Theo : 6 dragées par jour,
- inhalation triquotidienne d'une bouffée de Ventoline et du contenu d'une capsule de Lomudal.

Résultats des examens de laboratoire prescrits :

- *dosage des IgE sériques : 180 UI*
- *Alpha 1 antitrypsine par immunodiffusion radiale : 165 milligrammes/100 millilitres (normale de 200 à 400 mg/100 ml)*
- *recherche de précipitines envers les actinomycètes thermophiles:négative (pas de poumon de fermier)*
- *RAST : . lait +*
  . poils de chat ++
  . poils de chien et dermatophagoïdes pteronyssinus (-)

immunoélectrophorèse et électrophorèse normales;test à la sueur normal (30 meq/litre de chlore)

glycémie à jeûn 0,84 g.

une heure après : 90 gr de glucose : 1,43 gr/litre, dans les urines 1,45 gr/litre

2 heures après : 90 gr de glucose : 0,78 gr/litre, dans les urines 3 gr/litre.

lettre au médecin traitant avec prescription :

1°/ régime excluant le lait et ses dérivés mais avec supplémentation de calcium ;

2°/ régime pauvre en glucides : 2 Glucophage-retard par jour ;

3°/ éviction du chat.

Malade revu le 2 septembre 1975 :
Il pesait 90 kg pour 1,78 m. Pèse actuellement 80 kg. 8 jours après suppression du lait, tous ses troubles respiratoires ont disparu à telle enseigne que se croyant guéri il a fait l'épreuve de réintroduction. Il a mangé 3 fois du gruyère et dans les 3 heures qui ont suivi l'absorption il a présenté un ballonnement intestinal suivi de diarrhée, 7 à 8 heures plus tard, l'obstruction nasale, des éternuements et l'asthme ont réapparu.

On peut considérer actuellement le problème comme résolu, l'auscultation thoracique du 2 septembre était normale, la muqueuse nasale à peine irritée, présence d'un petit signe de CHVOSTECK (le calcium n'a pas été pris régulièrement). La tension artérielle 115/60.

En fait, le traitement a consisté en une association des régimes hypoglucidique et sans lait, du Ca.C 1000, en cas de diarrhée charbon ou éventuellement et ultérieurement de l'acide chlorhydrique lui sera prescrit (THIOTHEO, VENTOLINE, LOMUDAL, GLUCOPHAGE-RETARD).

Ce malade a été sevré en corticostéroïdes, son diabète latent qui était en cours d'aggravation par ces corticostéroïdes va être probablement freiné grâce au régime

hypoglucidique et les surinfections secondaires fréquentes, dûes à ce diabète latent, ont disparu. Son état digestif s'est amélioré, avec sensation de mieux-être. Enfin, l'épreuve de réintroduction a été extraordinairement décisive pour lui en ce sens qu'il en a été définitivement convaincu.

Ainsi, nous venons de rapporter une observation assez typique dans laquelle le RAST a été d'un apport concluant dans l'établissement du diagnostic de l'allergie alimentaire et dans l'institution d'une thérapeutique adéquate. Il nous reste à envisager maintenant les autres observations que nous nous contenterons de présenter dans le tableau suivant.

	CLINIQUE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	ALIMENTS SOUPCONNES	IgE (UI/ml)	RAST	RESULTA CLINIQU
. F 71 220	Eczéma ++ depuis l'âge de 2 mois	1 cousin : eczéma	X	600	Bl. Oeuf ++ Lait -	Excellent /+ réintroducti
. F 68 100	Urticaire + Oed. Quincke + Tr. digestifs	F urticaire P	Y	110 Gastrotest. Pas de CLH	Bl. Oeuf ++ Lait -	Excellent (avec CH)
. F 40 100	Asthme Oedème labial au blanc d'oeuf	2 F : asthme	blanc oeuf	180	Bl. Oeuf ++ D. Pt -	Excellent / Réintroducti
. F 072 200	Eczéma ++++ depuis l'âge de 2 mois	GMM : eczéma	X	4 500	Bl. Oeuf ++++ Lait ++ Poisson -	Excellent /ducti Pas de réint
. F 044 000	Asthme	M : eczéma	X	4 700	Bl. Oeuf ++ Lait + Poisson -	Surinfection fréquentes diminuent pa régime
. F 060 016	Eczéma depuis l'âge de 2 mois	TP : Pollinose	X	500	Bl. Oeuf + Lait + Poisson -	Excellent
. F 033 220	Urticaire Asthme 1959 Eczéma 1969	Fils : urticaire	X	17	Poisson + Candida ps. tropicalis	? Tt : FUNGIZO
. F 037 007	Rhinite Urticaire géante : Diarrhée fréquente	GPM : eczéma	X	280	Lait ++	Excellent
d. M 069 700	Asthme	X	X	65	Bl. Oeuf + D. Pt +	Excellent ave mesures vis- vis D. Pt

	CLINIQUE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	ALIMENTS SOUPCONNES	IgE UI/ml	RAST	RESULTAT CLINIQUE
. M 35 600	Asthme +++ depuis 1973	X	X	1 000	Bl.Oeuf + Lait +	Echec
. M 73 600	Asthme	M, AGMM : eczéma OP : Asthme OP : Pollinose	X	220	Bl.Oeuf + Lait - D. Pt -	Echec
. M 74 007	Diarrhée ++	P : Pollinose	Blanc Oeuf	18	Bl.Oeuf ++ Lait -	Excellent Réintroduct +++

Ainsi, chez nos 13 malades ayant eu un RAST positif à certains aliments, la mise au point d'un régime restrictif très précis a permis dans 10 cas un excellent résultat, avec dans 4 cas une réapparition des troubles par réintroduction des allergènes.

(20) Pour apprécier la valeur du RAST dans notre étude, il convient de faire une comparaison avec les travaux réalisés antérieurement. C'est ainsi que nous rapporterons les études de HOFFMAN et HADDAD à LOS ANGELES, SAMUEL SHUR et JOHN WYPYCH à CHICAGO.

1°/ HOFFMAN et HADDAD ont effectué le RAST sur 127 patients d'âge pédiatrique qui étaient venus consulter parce qu'ils avaient un ou plusieurs symptômes pouvant relever de l'hypersensibilité de type immédiat : urticaire, eczéma atopique, oedème angioneurotique, asthme, rhinite allergique et anaphylaxie, ou d'autres manifestations aigües touchant le tube digestif, après l'ingestion d'un ou plusieurs aliments.
Quatorze aliments différents ainsi que deux fractions purifiées du lait de vache ont été étudiés par le RAST. Les anticorps IgE spécifiques envers les allergènes alimentaires suspectés cliniquement ont été mis en évidence dans

95 % des cas. Un résultat douteux qui pouvait être remis en question a été noté chez 12 % des patients ; 75 % d'entre eux avaient un RAST positif envers au moins un allergène alimentaire.

Et pour ces auteurs : "Cette technique paraît donc prometteuse et un utile adjuvant dans le diagnostic de l'hypersensibilité alimentaire médiée par les IgE".

(21) 2°/ HOFFMAN et HADDAD ont, par ailleurs, fait une étude sur le RAST avec 35 antigènes, les dosages d'IgE totale sérique ont été pratiqués sur les sérums de 25 patients souffrant d'eczéma atopique qui allait de la forme la plus simple à la plus sévère. Ces malades examinés cliniquement ont subi des tests cutanés aux pneumallergènes dans les cas possibles. Les taux d'IgE ont varié de 95 à 112 000 UI soit une moyenne de 2 200 UI. Le sérum de chacun des patients a donné en moyenne 8,4 RAST positifs à 14 pneumallergènes avec une gamme de 1 à 14 tests positifs. La corrélation des RAST avec les tests cutanés était en moyenne de 55 %, indépendamment de la méthode utilisée qu'il s'agisse de la scarification ou du "prick"-test, et sans parallélisme clinique avec la sévérité de l'eczéma. Chez les malades atteints d'eczéma, la majeure partie des tests sans corrélation étaient positifs au RAST et négatifs aux tests cutanés. Par contre, chez des

enfants atteints d'asthme et de rhinite allergique, ils étaient le plus souvent positifs en tests cutanés et négatifs en RAST.

Les 25 sérums ont été testés par RAST avec 18 antigènes alimentaires et les différents sérums ont donné de 1 à 18 tests positifs avec une moyenne de 9,7. Les anticorps IgE réagissant avec au moins un des antigènes ont été trouvés dans 10 au moins des sérums. Chez 4 des malades les sérums contenaient des IgE qui se combinaient avec tous les 35 antigènes étudiés. Les RAST témoins avec ces sérums étaient négatifs. De cette étude, il ressort que nombre des élévations des IgE sériques observées dans l'eczéma atopique est représenté par des IgE spécifiques qui peuvent se combiner avec des antigènes ordinaires avec une affinité relativement élevée.

Notons que HOFFMAN et HADDAD ont pris comme point de départ de leurs investigations, dans les deux études que nous venons de décrire, et l'interrogatoire d'une part, et l'eczéma d'autre part pour détecter cliniquement l'aliment suspecté.

(37) 3°/ En même temps, Samuel SHUP, John S. HYDE, John I. WYPYCH à CHICAGO ont fait une prémonition du 2e travail

de HOFFMAN et HADDAD. Ils ont cherché chez des enfants venus consulter pour eczéma atopique, une sensibilité au blanc d'oeuf.

Les manifestations cliniques, la réactivité cutanée à l'antigène blanc d'oeuf, les taux d'IgE par dosage radio immunologique, la détection des IgE réaginiques spécifiques au blanc d'oeuf par le RAST ont été étudiés.

Les patients ont été divisés en 2 groupes, sur la base d'une sensibilité clinique à l'antigène ovalbumine. Sur 13 malades eczémateux du Groupe 1 ayant une sensibilité clinique à l'oeuf, 2 avaient des taux de RAST entre 0 et 24 %, 6 entre 25 et 100 % et 5 avaient des taux supérieurs à 100 %.
Dans ce groupe, 5 avaient des tests cutanés en "prick" positifs au blanc d'oeuf.

Sur les 21 malades du Groupe 2 qui n'avaient pas cliniquement de sensibilité à l'oeuf, 17 avaient des taux de RAST de 0 à 24 %, 3 de 25 à 100 % et 1 avait un taux supérieur à 100 %.
Dans ce groupe, 3 avaient des tests cutanés en "prick" positifs au blanc d'oeuf.

Donc, le RAST au blanc d'oeuf montre une corrélation significative à la sensibilité clinique à l'oeuf (P=0,0005) et un test cutané en "prick" au même antigène (P= 0,036) mais pas avec les IgE sériques totales. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la sensibilité clinique à l'oeuf et le test cutané en "prick" au blanc d'oeuf.

Autrement dit, chez un enfant souffrant d'un eczéma constitutionnel, les tests cutanés risquent de donner des résultats faussement négatifs. Par contre, le RAST outre sa bonne corrélation avec la sensibilité clinique pourra éventuellement confirmer l'impression clinique et permettra même dans une certaine mesure de la doser et de la chiffrer.

Au terme de cette étude clinique et biologique, on peut alors envisager le traitement de l'allergie alimentaire.

T R A I T E M E N T

Le traitement de choix de l'allergie alimentaire consiste en la suppression du ou des aliments incriminés et en la prescription d'un régime comportant des aliments réputés moins sensibilisants.

(11) I - LIMITES DU REGIME RESTRICTIF

Cependant, il faut noter que POWE et Collaborateurs ont montré que les régimes d'élimination représentent une forme de thérapeutique assez délicate.

Il faut, en l'absence actuelle de critères d'évaluation plus objectifs, se garder de porter des conclusions hatives sur de grandes variétés de symptômes.

Par ailleurs, il faut souligner le risque de malnutrition que peut provoquer un régime restrictif, surtout chez l'enfant d'une part, et d'autre part la possibilité d'induire de nouvelles intolérances chez des sujets à sensibilités multiples.

Toutefois, la démarche thérapeutique à suivre reste dépendante de l'expérience et du jugement clinique du médecin qui reste seul apte à évaluer la nécessité de modifier ou d'éliminer le régime restrictif institué si une bonne santé n'est pas rétablie et maintenue.

Les résultats d'un traitement diététique doivent être interprétés avec prudence, si le régime est institué en période d'infection, ou à un moment de l'année où pollens et spores sont retrouvés en quantité dans l'atmosphère.

II - ECHECS DU REGIME RESTRICTIF

Certains échecs du régime d'exclusion peuvent être dûs au patient qui ne peut adhérer aux restrictions imposées ou qui consomme involontairement des aliments contenant de petites quantités d'un antigène responsable.

Exemple : le pain : certains boulangers font des pains ayant toutes les caractéristiques du pain standard mais dont les constituants diffèrent de ceux habituellement employés (sel, eau, levain, farine de blé).

Le régime peut aussi échouer du fait que la substance incriminée n'est pas alimentaire mais un produit chimique ou minéral joint à cet aliment dans un but de conservation, de coloration ... tels que :

- la pénicilline dans le lait pour améliorer sa conservation,
- les colorants (tartrazine par exemple) utilisés pour colorer en particulier les crèmes glacées et les bonbons,

. les antibiotiques,
. les antiseptiques,
. les insecticides qui peuvent souiller les aliments.

Le patient peut consommer des dérivés d'un aliment "allergène" et qui sont eux-mêmes allergisants. Il s'agit là d'allergie croisée. Ainsi un sujet sensibilisé au lait le sera généralement au fromage et au beurre, mais l'allergie au fromage n'est pas toujours accompagnée d'une allergie au lait, car elle peut être dûe aux moisissures spécifiques du fromage.

III - FACTEURS INFLUENÇANT L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

1/ Un mode de traitement différent avait été proposé par RATNER et GMEHL qui ont étudié l'effet de la chaleur humide sur l'allergénicité de certains aliments.

Leurs travaux avaient montré que la cuisson de certaines graines de céréales diminuait leur capacité à sensibiliser le cobaye (anaphylaxie).

2/ Des expériences plus récentes ont montré que certaines protéines du lait perdaient leur capacité de précipiter avec des anticorps spécifiques en diffusion sur gel, à haute température.

Dans le lait de vache l'albumine sérique, la gammaglobuline sont thermolabiles, l'alphalactalbumine est légèrement moins thermolabile, la bétalactoglobuline est intermédiaire en labilité et incomplètement dénaturée par ébullition alors que l'alphacaséine est thermolabile.

Cette altération d'allergénicité dûe à la chaleur peut s'expliquer par une dénaturation de la structure chimique des aliments.

3/ L'éventualité d'une rechute malgré cuisson de l'aliment doit faire supprimer l'aliment concerné sans porter atteinte à l'état nutritionnel du sujet.

Chez l'enfant, on cherchera un substitut efficace pour assurer une croissance normale et le bien-être : des préparations de soja de haute valeur nutritionnelle ont été utilisées extensivement et sont bien tolérées dans la majorité des cas. Le Végelast et des laits à base de viande ont été employés avec succès.

IV - AUTRES MODALITES THERAPEUTIQUES

Les concepts d'hyposensibilisation orale et parentérale ne nécessitent qu'une brève mention.

1/ Des rapports anciens suggéraient que l'élimination diététique ou l'hyposensibilisation cutanée était efficace dans le contrôle des symptômes de certaines

allergies alimentaires.
Cependant, le traitement par injection est souvent difficile spécialement chez les sujets hautement sensibles. De plus, sa valeur a été rarement mise en évidence au cours des années.

2/ RATNER suggéra l'hyposensibilisation orale pour les sujets sensibles au lait en commençant par des quantités minimes diluées dans l'eau et en les augmentant graduellement. Cette approche est apparue également peu efficace et rarement utilisée actuellement.

3/ Par contre, il est une expérience commune, celle d'aliments allergéniques tolérés après leur élimination du régime pendant un certain nombre de mois : en particulier chez l'enfant et le nourrisson intolérant au lait, ou ayant d'autres allergies alimentaires.

Chez certains patients, la sensibilité disparaît en quelques mois ou années, même si le régime n'est pas strictement suivi. Ceci est dû probablement à un processus de maturation touchant les fonctions d'absorption et de digestion du tube digestif ou du mécanisme immunologique ou des deux.

Actuellement, l'identification et l'élimination des aliments doit être un des principaux problèmes du médecin qui traite des patients présentant une allergie alimentaire.
Il reste enfin à espérer que le temps viendra où il sera possible de bloquer chimiquement l'expression de l'allergie alimentaire.

I N C I D E N T E

(12) Dans le cadre des manifestations apparemment déclenchées par des aliments et plus particulièrement par certaines protéines on a souvent incriminé "l'allergie". En fait, de nombreux patients souffrant en particulier d'urticaire ou d'oedème de Quincke ont soit une hypochlorhydrie libre, soit une colite avec dysmicrobisme intestinal, la colite pouvant elle-même être la conséquence de l'hypochlorhydrie. Pour éliminer les doutes deux pratiques sont utilisées :

a) le gastro test consiste à faire avaler au patient 2 comprimés contenant un réactif qui se retrouvera dans les urines s'il y a suffisamment d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac. Il s'agira donc après un temps déterminé de doser le réactif de l'urine et de le comparer à une échelle colorimétrique pour tester l'existence ou la non existence du produit.

b) un examen des selles permettra d'étudier la digestion pour tester le déficit enzymatique éventuel dans les produits de digestion.

En ce qui concerne l'hypochlorhydrie, le Docteur HALPERN a obtenu de ses malades des résultats spectaculaires en leur donnant simplement de l'acide chlorhydrique sous des formes diverses. Pourtant l'hypochlorhydrie est

génératrice de manifestations réputées allergiques pour plusieurs raisons.
En l'absence d'acide chlorhydrique la digestion, par la pepsine et autres ferments gastriques protéolytiques, ne se fait pas normalement. Il se forme en effet de gros amas moléculaires de protéines à peine dégradées ou de gros polypeptides au lieu d'acides aminés ou en tous cas des polypeptides peu volumineux qui passent dans le duodénum où ils vont être absorbés. Or plus ces polypeptides sont gros, plus ils sont libérateurs d'histmaine, plus ils sont immunologiquement agressifs et plus ils risquent de créer une sensibilité vraie. Autrement dit, il y a non seulement libération d'histamine non spécifique, mais il peut y avoir une apparition d'allergie qui risque de se pérenniser si l'on ne corrige pas l'hypochlorhydrie.

Par contre, au cours d'une digestion correcte, il se produit une dégradation des molécules, c'est-à-dire une perte de leur agencement tertiaire, il s'ensuit alors une diminution de la possibilité d'allergie et d'entretien de cette allergie car l'on sait que la mémoire immunologique se fait non pas envers l'acide aminé mais essentiellement vers une structure tertiaire (c'est une présentation stéréo immunologique plus qu'une présentation chimique).

L'hypochlorhydrie entraîne d'autre part une alcalose. Or l'alcalose au niveau du tube digestif augmente le microbisme saprophyte et pathogène et les produits du métabolisme microbien. Ces métabolites microbiens sont des libérateurs d'histamine non spécifiques (notons au passage que les bactéries gram (-) injectées sous la peau entraînent des réactions de libération d'histamine non spécifique et l'on peut s'étonner de voir certains continuer à pratiquer des "tests cutanés microbiens" avec des suspensions bactériennes gram(-).

D'autre part, il existe des allergies bactériennes plus ou moins contrôlées en rapport avec un foyer localisé ORL ou dentaire, gynécologique, vésiculaire, etc ... Les produits du métabolisme microbien peuvent augmenter au cours d'une surinfection par des microbes ayant une parenté immunologique avec le germe responsable de l'allergie. Il va se produire alors une réactivation du foyer microbien responsable de l'allergie.

Par ailleurs, une alcalose générale favorise la réaction antigène-anticorps et en tout cas augmente son intensité car l'histamine est plus facilement libérée en milieu alcalin qu'en milieu acide.

L'acide chlorhydrique peut être considéré comme un des meilleurs "stérilisateurs" de l'organisme, car une hypochlorhydrie favorise l'ensemencement du tube digestif

par des bactéries pathogènes.

De cette série de considérations, il découle que la recherche de l'hypochlorhydrie libre doit être sustématique devant toute manifestation rapportée à une intolérance ou à une "allergie" alimentaire. Sur le plan pratique, il est un certain nombre de signes qui peuvent attirer l'attention du clinicien tels que:digestion lente, pesanteur ou diarrhées post-prandiales, ballonnement épigastrique. Ces signes étant inconstants le plus souvent, il faudra avoir recours à un tubage, ou mieux à un gastrotest pour apprécier l'hypochlorhydrie qu'il faudra corriger.

Au cours de certaines colites sans hypochlorhydrie libre, la simple adjonction d'acide chlorhydrique d'une part, qui favorise une bonne désinfection au niveau gastrique, et d'acide phosphorique d'autre part qui permet de corriger les effets d'une alcalose elle-même favorisant les fermentations ou putréfactions intestinales, entraîne très souvent une amélioration des conditions de travail du tube digestif, une amélioration des conditions humorales générales et une disparition des phénomènes allergiques apparemment liés à l'absorption d'aliments.

C O N C L U S I O N

Il n'est pas dans notre intention de vouloir prôner systématiquement la pratique du RAST au blanc d'oeuf, au lait ou au poisson, chez tous les patients venant consulter. Mais dans les eczémas de l'enfant, s'accompagnant parfois de troubles digestifs, dans certaines urticaires, ou dans certaines "manifestations allergiques" respiratoires qui semblent un peu batardes, cette étude nous paraît plus qu'utile.

La sanction thérapeutique d'un RAST positif à un aliment déterminé doit être un régime d'exclusion de 6 semaines, suivi éventuellement d'une réintroduction afin d'assurer le diagnostic. L'éventualité doit être conditionnelle car dans quelques cas, cette réintroduction a été suivie d'une reprise malheureusement brutale des troubles, difficile à traiter pendant quelques semaines.

Chez nos 13 malades ayant eu un RAST positif à certains aliments, venant consulter pour des manifestations allergiques cutanées et/ou respiratoires, la mise au point d'un régime restrictif très précis a permis dans 10 cas un excellent résultat, avec dans 4 cas, une réapparition des troubles par réintroduction des allergènes.

En outre, à l'occasion de cette étude, il a pu être rappelé qu'une achlorhydrie libre permet le passage de grosses molécules à la fois antigéniques et libératrices d'histamine, entraîne une perturbation de la flore intestinale avec prolifération de bactéries riches en endotoxines libératrices d'histamine.

En conclusion, l'utilisation du RAST doit être prônée dans les cas d'eczéma de l'enfant et dans certaines formes de manifestations allergiques respiratoires dont le diagnostic et le traitement ne sont pas "clairs".

B I B L I O G R A P H I E

1 - AAS et JOHANSSON (1971).
RAST in the in-vitro diagnosis of multiple reaginic allergy.
Journal d'allergie et d'immunologie clinique 48 n° 3 p. 134.

2 - ARON - BRUNETIERE - ROBIN (1974)
Monographies Chou 5.

3 - ARONSSON et WIDE (1973)
RAST used for characterization of allergenic extracts
Int. arch. allergy 45 p. 50-54.

4 - BAZARAL, DAND, HAMBURGER, LA JOLLA, CALIF (1972)
Standardization and stability of IgE.
Journ. allergy clin., Immunology 49, 3 p. 189-191.

5 - BENNICH - JOHANSSON (1970)
IgE and immediate reaginic hypersensitivity
Vox-sang. 19 p. 1-13.

6 a) BERG - BENNICH - JOHANSSON 40 p. 770-778 (1971)
b) BERG - JOHANSSON 41 p. 434-442
c) BERG - BENNICH - JOHANSSON 41 p. 443-451
d) BERG - JOHANSSON 41 p. 452-462
In-vitro diagnosis of atopic allergy.
Int. arch. of allergy.

7 - BISERTE et FOURLINNIE (1967)
Principes généraux des méthodes radioimmunologiques.
Lille Medical 12, 3 P. 382-385.

8 - BRYANT, BURNS, LAZARUS (1973)
The measurement of IgE in asthma by a new radio-immuno-assay.
Medical Journal of Australia.

9 - DUCHATNE J. (1971).
Report of the panel on food allergy
Allergology, Excerpta Medica, Ed.108-232, 369-376.

10 - FIREMAN P., VANNIER W.E., GOODMAN H.C.
The association of skin-sensitizing antibody with beta 2 Aglobulins in sera from ragweed sensitive patients.
J. Exp. Med., P. 117. 603 (1963).

11 - GOLDSTEIN G.B., HETHER D.C. (1970).
Clinical and Immunological perspectives in food sensitivity.
Journal of allergy vol. 46 P. 270-291.

12 - HALPERN G., LOPS J.C.
GASTER 1970 - Ed. Biotherax - vol. I P. 8-9.

13 - HALPERN G. (1974).
Clinical significance of serum IgE determination.

14 - HALPERN G., et BENVENISTE (1974).
Allergie et immunologie n° 2.

15 - HALPERN B.N., et JACOB M., PINAGHI P., PADLERAS J.
Mec. des Anticorps allergiques par hémagglutination in-vitro dans les syndrômes allergiques humains et expérimentaux.
Revue française d'allergie (1961) P. 1-201.

16 - HALPERN S.R., SELLARS W.A., JOHNSON R.B. ANDERSON D.W., SAPERSTEIN S., REISCH J.S. (1973).
Development of childhood allergy in infants fed breast, soy or cow milk.
Journal of Allergy and Clinical Immunology
vol. 54 P. 165-173.

17 - HAUNEN, AMLIE, HWATUM, OSETD, VEGGAN, AAS.
Archives of disease in childhood. P.48; 850
IgE concentrations in allergic asthma in children

18 - HEIN (1973)
Immunoglobulin E. Aufbau und bedeutung
Fortschr Med. 91-4 P. 141-145.

19 - HEREMANS J.F. and VAERMAN J.P.
Beta 2 A globulines a carrier of allergic reagenic activity - Nature, p. 193, 1091 (1962).

20 - HOFFMAN D.R., HADDAD Z.H. (1974).
Diagnosis of IgE mediated reactions to food antigens by radio-immuno-assay p.165-173.
Journal of Allergy and Clinical Immunology vol. 54

21 - HOFFMAN D.R., YAMAMOTO F.Y., TELLER R., HADDAD Z.H.(1975)
Specific IgE antibodies in atopic eczema.
Journal of Allergy and Clinical Immunology
vol. 55 p. 256-257.

22 - HO GARTH, SCOTT, MAC NICOLL, WILLIAMS, JOHANSSON (1973)
Diagnosis of allergy in-vitro.
Medical Journal of Australia I, p. 1293-1297.

23 - HONG, AMMANN, CAIN, GOOD (1970).
Immunoglobulin E.
American Journal of Medic. sc. vol. 259 n° 1.

24 - ISHIZAKA (1970).
Human reagenic antibodies.
Annual review of medecine vol. 21

25 - ISHIZAKA et ISHIZAKA (1971).
IgE and reaginic hypersensitivity.
Annals of the New-York Academy of sciences 190.

26 - JOHANSSON S.G.O.
Serum IgND levels in healthy children and adults.
Int. Arch. Allergy (1968) P. 34- 1.

27 - JOHANSSON, BENNICH, BERG (1972).
Clinical significance of IgE.
Progress in Clinical Immunology vol. 1

28 - JOHANSSON, BENNICH, BERG, FOUCARD (1973).
The clinical significance of IgE in serum as determine
BY PAST.
Mechanisms in allergy Reagin mediated hypersensitivity.
(Good friend, sehon, Oranje) chez W. DEKKER P. 141.

29 - JOHANSSON, BENNICH, FOUCARD (1973).
Quantitation of IgEantibodies and allergens by PAST.
Int. Arch. Allergy 45 P. 55-56.

30 - LEIF et WIDE (1970)
Solid phase antigen-antibody system.
Radio-immuno-assays methods chez Livingstone.

31 - LOVELESS M.H.
Reagin production in a health male who forms no detectable beta 2 A immunoglobulins.
Fed. Proc., (1964) P. 93 - 403.

32 - NORMAN, LICHTENSTEIN, ISHIZAKA.
Comparaisons of specific IgE, leukocyte sensitivity by histamin release, directs skin-tests and sumptoms in hay-fever.
Mechanisms in allergy-Reagin-mediated hypersensitivity. P. 163.

33 - PASTEUR-VALLERY-RADOT, WOLFROMM, CHARPIN, HALPERN.
Traité des maladies allergiques.
a) p 16-17
b) p 28 l
c) p 340-400

34 - PAUPE
Les réactions d'hypersensibilité.
Les IgE et les Anticorps bloquants 8.4.01.

35 - PRAUSNITZ L. and KUSTNER H.
Studien über der Überempfindlichkeit.
Zbl - Bakt, 1921, 86, 160-169.

36 - LABORATOIRES PHARMACIA à UPPSALA (Suède)
Documentation technique.

37 - SCHUR S., HYDE J.S., WYDYCH J.I. (1974).
Egg-white sensitivity and atopic eczema.
Journal of Allergy and Clinical Immunology
54. P. 174-179.

38 - SPEER F. (1975)
Multiple food allergy.
Annals of Allergy, 34 P. 71-76.

39 - STANWORTH.
The role of the antibody in immediate hypersensitivity reactions.
Mechanisms in Allergy-Reagin-mediated hypersensitivity
P. 177.

40 - STANWORTH D.R.
Immunochemical mechanisms of immediate type hypersensitivity reactions.
Clin. Exp. Immunol. 1970, 6, 1.

41 - TISELIUS A., KABAT E.A.
An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.
J. Exp. Med. (1939) P. 69-119.

42 - VON PIRQUET. cité par LEDERER J. et
SPUCKERELLE - GELDERS M.H.
"Pathogenie de l'allergie", "Acta Gastro-Enterolo-gica Belgica".
Vol. XVI. (1953) Numéro spécial P. 212.

43 - WIDE - ARONSSON - FAGERBERG, JETTERSTRÖM (1972).
Radio-immuno-assay of allergen - specific IgE.
Proc. Amsterdam (Excerpta Medica) P. 85-91.

44 - VUGINGER, GLETCH (1973).
Seasonal change in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immuno-therapy for ragweed-hay fever.
J. Clin. Invest. 52 P. 1268-1275.

TABLE DES MATIERES

Pages

- INTRODUCTION 1
- HISTORIQUE 4
- ALLERGIE REAGINIQUE 11
  - Définition de l'allergie réaginique
  - Eléments de l'allergie réaginique
  - Aspects cliniques de l'allergie alimentaire
  - Investigations dans l'allergie alimentaire
- ETUDE DES IgE ET DU RAST 30
  - Les Immunoglobulines E
    - . structure des IgE
    - . propriétés immunochimiques
    - . propriétés biologiques
    - . sites de Production des IgE
  - Rôle et signification clinique des IgE
    - . Problèmes de l'activité des anticorps réaginiques
  - IgE : Techniques de dosage in-vitro
    - . IgE globales
    - . IgE spécifiques : le RAST
    - . Mesure de l'activité réaginique du sérum
  - IgE : valeurs normales et pathologiques
  - Critique du RAST :
    - . sur le plan technique
    - . corrélation avec les autres méthodes de diagnostic
    - . intérêt du RAST

Pages

- ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE 67
  - portant sur 13 patients
- TRAITEMENT DE L'ALLERGIE REAGINIQUE 81
  - limites du régime restrictif
  - échecs du régime restrictif
  - facteurs influençant l'allergie alimentaire
  - autres modalités thérapeutiques
- INCIDENTE 87
  - achlorhydries libres
  - bactéries gram négatives
- CONCLUSION 92
- BIBLIOGRAPHIE 95

VU, le Président de Thèse
M. E. FOURNIER
Professeur

VU, le Doyen
de la Faculté de Médecine
LARIBOISIERE SAINT-LOUIS
E. FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE
L'UNIVERSITE PARIS VII

M. ALLIOT